

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tepkinly 4 mg/0,8 ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 0,8 ml viaal sisaldab 4 mg epkoritamabi kontsentratsiooniga 5 mg/ml.

Iga viaal on ületäidetud mahus, mis võimaldab viaalist võtta märgistusel näidatud koguse.

Epkoritamab on humaniseeritud immunoglobuliin G1 (IgG1)-bispetsiifiline CD3 ja CD20 antigeenide vastane antikeha, mida toodetakse Hiina hamstri munasarja (CHO) rakkudes rekombinantse DNA-tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks Tepkinly viaal sisaldab 28,8 mg sorbitooli ja 0,42 mg polüsorbaat 80. Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik)

Värvitu kuni kollakas lahus, pH 5,5 ja osmolaalsus ligikaudu 211 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tepkinly on näidustatud monoterapiana retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomi raviks täiskasvanud patsientidel pärast kahte või enam süsteemset ravi.

Tepkinly kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga on näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse follikulaarse lümfoomi raviks täiskasvanud patsientidel.

Tepkinly on näidustatud monoterapiana retsidiveerunud või refraktaarse follikulaarse lümfoomi raviks täiskasvanud patsientidel pärast kahte või enam süsteemset ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Tepkinlyt tohib manustada ainult vähivastase ravi kasutamisele spetsialiseerunud tervishoiutöötaja järelevalve all. Enne epkoritamabi manustamist 1. tsüklis peab tsütokiinide vabanemise sündroomi (*cytokine release syndrome*, CRS) korral kasutamiseks olema kättesaadav vähemalt üks annus totalsilizumabi. 8 tunni jooksul pärast eelmise totalsilizumabi annuse manustamist peab olema kättesaadav ka totalsilizumabi lisaannus.

Annustamine

Soovitav premedikatsioon ja annustamisskeem

Tepkinly monoterapiana

Tepkinly tuleb manustada järgmise annuse ülestiitrimise skeemi järgi 28-päevaste tsüklitena, nagu on kirjeldatud tabelis 1 (difuusse B-suurrakkloomoomiga patsientide puhul) ja tabelis 2 (follikulaarse lümfoomiga patsientide puhul).

Tabel 1. Tepkinly annuse kaheastmeline ülestiitrimise skeem difuusse B-suurrakkloomoomiga patsientidele

Annustamisskeem	Ravitsükkel	Päevad	Epkoritamabi annus (mg) ^a
Iga nädal	1. tsükkel	1	0,16 mg (1. tiitrimisannus)
		8	0,8 mg (2. tiitrimisannus)
		15	48 mg (esimene täisannus)
		22	48 mg
Iga nädal	2. kuni 3. tsükkel	1, 8, 15, 22	48 mg
Iga kahe nädala järel	4. kuni 9. tsükkel	1, 15	48 mg
Iga nelja nädala järel	10. ja järgmised tsüklid	1	48 mg

^a0,16 mg on algannus 0,8 mg on vaheannus ja 48 mg on täisannus.

Tabel 2. Tepkinly annuse kolmeastmeline ülestiitrimise skeem follikulaarse lümfoomiga patsientidele

Annustamisskeem	Ravitsükkel	Päevad	Epkoritamabi annus (mg) ^a
Iga nädal	1. tsükkel	1	0,16 mg (1. tiitrimisannus)
		8	0,8 mg (2. tiitrimisannus)
		15	3 mg (3. tiitrimisannus)
		22	48 mg (esimene täisannus)
Iga nädal	2. kuni 3. tsükkel	1, 8, 15, 22	48 mg
Iga kahe nädala järel	4. kuni 9. tsükkel	1, 15	48 mg
Iga nelja nädala järel	10. ja järgmised tsüklid	1	48 mg

^a0,16 mg on algannus, 0,8 mg on vaheannus, 3 mg on teine vaheannus ja 48 mg on täisannus.

Tepkinlyt peab manustama kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuseni.

Tepkinly kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga

Tepkinlyt tuleb manustada 28-päevaste tsüklitena kokku 12 tsüklit või kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni, olenevalt sellest, kumb tekib varem.

Tabel 3. Tepkinly 3-astmeline annuse järkjärgulise suurendamise skeem kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga follikulaarse lümfoomiga patsientidel

Annustamisskeem	Ravitsükkel	Päevad	Epkoritamabi annus (mg)
Iga nädal	1. tsükkel	1	0,16 mg (1. tiitrimisannus)
		8	0,8 mg (2. tiitrimisannus)

		15	3 mg (3. tiitrimisannus)
		22	48 mg (esimene täisannus)
	2. ja 3. tsükkel	1, 8, 15, and 22	48 mg
Iga nelja nädala järel	4. kuni 12. tsükkel	1	48 mg

Tepkinlyt tuleb manustada kombinatsioonis lenalidomiidiga annuses 20 mg suukaudselt üks kord ööpäevas (1. päevast kuni 21. päevani) tsüklites 1 kuni 12 ning rituksimabiga annuses 375 mg/m² intravenoosselt iganädalaselt 1. tsüklis (1., 8., 15. ja 22. päeval) ja iga 4 nädala järel tsüklites 2 kuni 5 (1. päeval).

Lisateavet vt lenalidomiidi ja rituksimabi ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Premedikatsioon ja profülaktika

Soovitatava premedikatsiooni üksikasjad tsütokiinide vabanemise sündroomi (*cytokine release syndrome*, CRS) korral on esitatud tabelis 3.

Tabel 4. Epkoritamabi premedikatsioon

Tsükkel	Premedikatsiooni vajav patsient	Premedikatsioon ^a	Manustamine
1. tsükkel	Kõik patsiendid	Deksametasoon (15 mg suukaudselt või intravenoosselt) või prednisoloon (100 mg suukaudselt või intravenoosselt) või samaväärne Deksametasoon on eelistatav kortikosteroid CRS-i profülaktikaks^c	30...120 minutit enne iganädalast epkoritamabi manustamist - Ja kolm päeva järjest pärast iganädalast epkoritamabi manustamist 1. tsükli käigus
		- Difenhüdramiin (50 mg suukaudselt või intravenoosselt) või samaväärne - Paratsetamool (650 kuni 1000 mg suukaudselt)	30...120 minutit enne iganädalast epkoritamabi manustamist
2. ja järgmised tsüklid	Patsiendid, kellel esines varasema annusega 2. või 3. astme ^b CRS	Deksametasoon (15 mg suukaudselt või intravenoosselt) või prednisoloon (100 mg suukaudselt või intravenoosselt) või samaväärne Deksametasoon on eelistatav kortikosteroid CRS-i profülaktikaks^c	30...120 minutit enne järgmist epkoritamabi manustamist pärast 2. või 3. astme^b CRS-i sündmust - Ja kolm päeva järjest pärast järgmist epkoritamabi manustamist, kuni epkoritamabi manustatakse ilma hilisema mis tahes astme CRS-ita.

^aKombinatsioonravis kasutatav premedikatsioon võib raviarsti otsusel toimida epkoritamabi premedikatsioonina, tingimusel et manustatud annused on vähemalt samaväärsed.

^bKui patsiendil tekib 4. astme CRS, lõpetatakse ravi epkoritamabiga jäädavalt.

^cOptimeerimisuuringu GCT3013-01 andmete järgi

Lisateavet vastavate premedikatsioonisoovituste kohta vt lenalidomiidi ja rituksimabi ravimite omaduste kokkuvõtetest.

Pneumocystis jirovecii pneumoonia (PCP) ja herpesviiruse infektsioonide vastane profülaktika on epkoritamabiga ravi puhul tungivalt soovitatav.

Tepkinlyt tuleb manustada piisavalt hüdreeritud patsientidele.

Kõigil patsientidel on 1. tsükli jooksul rangelt soovitatav pidada kinni järgmistest vedelikurežiimi juhistest, kui see ei ole meditsiiniliselt vastunäidustatud:

- iga kord enne epkoritamabi manustamist tuleb 24 tunni jooksul tarbida 2...3 l vedelikku
- iga kord enne epkoritamabi manustamist ei tohi 24 tunni jooksul võtta vererõhku alandavaid ravimeid
- epkoritamabi manustamise päeval tuleb enne ravimiannust manustada intravenoosselt 500 ml isotoonilist vedelikku; JA
- iga kord pärast epkoritamabi manustamist tuleb 24 tunni jooksul tarbida 2...3 l vedelikku.

Nende patsientide puhul, kellel on suurenenud risk kliinilise tuumori lüüsi sündroomi (*clinical tumour lysis syndrome*, CTLS) tekkeks, soovatakse kasutada hüdratsiooni ja profülaktilist ravi kusiappesaldust vähendava ainega.

Pärast epkoritamabi manustamist tuleb patsiente jälgida CRS-i ja/või immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) nähtude ja sümptomite suhtes ning ravida kehtivate ravijuhendite järgi. Patsientidele tuleb rääkida CRS-i ja ICANS-iga seotud nähtudest ja sümptomitest ning vajadusest otsida kohe arstiabi, kui neil tekivad mis tahes hetkel nähud või sümptomid (vt lõik 4.4).

Annuse muutmine ja kõrvaltoimete haldamine

Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS)

Epkoritamabiga ravitavatel patsientidel võib tekkida CRS.

Hinnake ja ravige teisi palaviku, hüpoeksia ja hüpotensiooni põhjuseid. CRS-i kahtlusel ravige seda tabelis 5 esitatud soovituste kohaselt. Patsiente, kellel tekib CRS, tuleb järgmise plaanilise epkoritamabi manustamise ajal sagedamini jälgida.

Tabel 5. Juhised CRS-i astmete hindamiseks ja raviks

Aste ^a	Soovitatav ravi	Epkoritamabi annuse muutmine ^b
1. aste • Palavik (temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$)	Tehke toetavat ravi, näiteks manustage palavikualandajaid ja intravenoosselt vedelikke Võib alustada deksametasooniga^b Kõrge ea, suure kasvajakoomuse, tsirkuleerivate kasvajakude, palavikualandajatele mittereageeriva palaviku korral • kaaluda tuleb tsütokiinidevastast ravi totalsilizumabiga^d Kui 24 tunni möödudes paranemist ei esine, kaaluda totalsilizumabi manustamist^d	Katkestage epkoritamabi manustamine kuni CRS-i möödumiseni

Aste ^a	Soovitav ravi	Epkoritamabi annuse muutmine ^h
	ICANS-iga samal ajal esineva CRS-i kohta vt tabel 6	
2. aste • Palavik (temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$) ja • hüpotensioon, mis ei vaja vasopressoreid ja/või • hüpoksia, mis nõuab väikese pealevooluga hapniku manustamist^e ninakanüüliga või vabavooluna	Tehke toetavat ravi, näiteks manustage palavikualandajaid ja intravenoosselt vedelikke Kaaluda tuleb deksametasooni ^b kasutamist Soovitav on tsütokiinidevastane ravi totalsilizumabiga ^d Kui CRS on deksametasooni ja totalsilizumabi suhtes refraktaarne: • kuni kliinilise paranemiseni tuleb manustada teisi immunosupressante^g ja metüülprednisolooni 1000 mg ööpäevas intravenoosselt ICANS-iga samal ajal esineva CRS-i kohta vt tabel 6	Katkestage epkoritamabi manustamine kuni CRS-i möödumiseni
3. aste • Palavik (temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$) ja • Hüpotensioon, mis vajab vasopressorit koos vasopressiiniga või ilma ja/või • Hüpoksia, mis nõuab suure pealevooluga hapniku^f manustamist ninakanüüli, näomaski, reservuaariga näomaski või Venturi maski abil	Tehke toetavat ravi, näiteks manustage palavikualandajaid ja intravenoosselt vedelikke Manustada tuleb deksametasooni ^c Soovitav on tsütokiinidevastane ravi totalsilizumabiga ^d Kui CRS on deksametasooni ja totalsilizumabi suhtes refraktaarne: • kuni kliinilise paranemiseni tuleb manustada teisi immunosupressante^g ja metüülprednisolooni 1000 mg ööpäevas intravenoosselt ICANS-iga samal ajal esineva CRS-i kohta vt tabel 6	Katkestage epkoritamabi manustamine kuni CRS-i möödumiseni Juhul kui 3. astme CRS kestab üle 72 tunni, tuleb epkoritamabi manustamine lõpetada Kui patsiendil on rohkem kui 2 eraldi juhul tekkinud 3. astme CRS, isegi kui iga juht lahenes 2. astmeni 72 tunni jooksul, tuleb epkoritamabi manustamine lõpetada
4. aste • Palavik (temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$) ja	Tehke toetavat ravi, näiteks manustage palavikualandajaid ja intravenoosselt vedelikke Manustada tuleb deksametasooni ^c	Lõpetage epkoritamabi manustamine jäädavalt

Aste ^a	Soovitav ravi	Epkoritamabi annuse muutmine ^h
- Hüpotensioon, mille raviks on vaja kasutada ≥ 2 vasopressorit (v.a vasopressiin) ja/või - Hüpoksia, mille raviks on vajalik positiivse rõhuga ventileerimine (nt CPAP, BiPAP, intubatsioon ja mehaaniline ventilatsioon)	Soovitav on tsütokiinidevastane ravi totalsilizumabiga^d Kui CRS on deksametasooni ja totalsilizumabi suhtes refraktaarne: kuni kliinilise paranemiseni tuleb manustada teisi immunosupressante^g ja metüülprednisolooni 1000 mg ööpäevas intravenoosselt ICANS-iga samal ajal esineva CRS-i kohta vt tabel 6	
^aCRS, mis klassifitseeritakse ASTCT konsensuskriteeriumide alusel ^bManustada 10...20 mg deksametasooni ööpäevas (või samaväärset) ^cManustada 10...20 mg deksametasooni intravenoosselt iga 6 tunni järel ^dTotsilizumab 8 mg/kg intravenoosselt 1 tunni jooksul (mitte üle 800 mg annuse kohta). Korrake totalsilizumabi ravi vajaduse järgi vähemalt 8 tunni möödudes. Maksimaalselt 2 annust 24-tunnise perioodi jooksul ^eVäikese pealevooluga hapnikuks loetakse hapnikku, mida manustatakse ≤ 6 l/min ^fSuure pealevooluga hapnik on hapnik, mida manustatakse ≥ 6 l/min ^gRiegler, L. jt (2019) ^hKui epkoritamabi manustatakse kombinatsioonravis retsidiveerunud või refraktaarse FL-i korral, kaaluda lenalidomiidi manustamise ajutist katkestamist kuni reaktsiooni taandumiseni		

Immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (ICANS)

Patsiente tuleb jälgida ICANS-i nähtude ja sümptomite suhtes. Välistada tuleb muud neuroloogiliste sümptomite põhjused. ICANS-i kahtluse korral ravige seda tabelis 6 esitatud soovitude kohaselt.

Tabel 6. Juhised ICANS-i astmete hindamiseks ja raviks

Aste ^a	Soovitav ravi	Epkoritamabi annuse muutmine ^g
1. aste^a ICE skoor^b 7...9^a või vähenenud teadvusetase^a: ärkab spontaanselt	Ravi deksametasooniga^c Kaaluge mittesedatiivseid krambivastaseid ravimeid (nt levetiratsetaam) kuni ICANS-i lahenemiseni Samaaegselt CRS-i ei ole: - tsütokiinidevastane ravi ei ole soovitatav Samaaegse CRS-iga ICANS-i puhul: - ravi deksametasooniga^c - võimalusel valige totalsilizumabi asemel teine immunosupressant^d	Katkestage epkoritamabi manustamine kuni kõrvaltoime lahenemiseni

Aste ^a	Soovitav ravi	Epkoritamabi annuse muutmine ^g
2. aste ^a ICE skoor ^b 3...6 või vähenenud teadvusetase ^a : ärkab hääle peale	Ravi deksametasooniga ^e Kaaluge mittesedatiivseid krambivastaseid ravimeid (nt levetiratsetaam) kuni ICANS-i lahenemiseni Samaaegselt CRS-i ei ole: - tsütokiinidevastane ravi ei ole soovitatav Samaaegse CRS-iga ICANS-i puhul: - ravi deksametasooniga^e - võimalusel valige totalsilizumabi asemel teine immunosupressant^d	Katkestage epkoritamabi manustamine kuni kõrvaltoime lahenemiseni
3. aste ^a ICE skoor ^b 0...2 või vähenenud teadvusetase ^a : ärkab ainult taktilise stiimuli peale, või krambid ^a , kas: - mis tahes kliiniline krambihoog, fokaalne või generaliseerunud, mis kiiresti laheneb, või - mittekonvulsiiivsed hood elektroentsefalogrammil (EEG), mis sekkumisel lahenevad, - või - kõrgenenud koljusisene rõhk: fokaalne/lokaalne turse^a neuroloogilisel piltuuringul^b	Ravi deksametasooniga ^f - kui vastus puudub, alustage ravi metüülprednisolooniga 1000 mg ööpäevas. Kaaluge mittesedatiivseid krambivastaseid ravimeid (nt levetiratsetaam) kuni ICANS-i lahenemiseni Samaaegselt CRS-i ei ole: - tsütokiinidevastane ravi ei ole soovitatav Samaaegse CRS-iga ICANS-i puhul: - ravi deksametasooniga^f - kui vastus puudub, alustage ravi metüülprednisolooniga 1000 mg ööpäevas - võimalusel valige totalsilizumabi asemel teine immunosupressant^d	Lõpetage epkoritamabi manustamine jäädavalt
4. aste ^a ICE skoor ^{a, b} 0 või vähenenud teadvusetase ^a , kas: - patsient on mitteäratatav või vajab äratamiseks jõulisi või korduvaid taktiliseid stiimuleid, - või - stuupor, kooma või krambihood ^a , kas:	Ravi deksametasooniga ^f - Kui vastus puudub, alustage ravi metüülprednisolooniga 1000 mg ööpäevas Kaaluge mittesedatiivseid krambivastaseid ravimeid (nt levetiratsetaam) kuni ICANS-i lahenemiseni Samaaegselt CRS-i ei ole: - tsütokiinidevastane ravi ei ole soovitatav Samaaegse CRS-iga ICANS-i puhul: - ravi deksametasooniga^f	Lõpetage epkoritamabi manustamine jäädavalt

Aste ^a	Soovitav ravi	Epkoritamabi annuse muutmine ^g
• eluohtlik pikaajaline krampihoog (> 5 minutit) või • korduvad kliinilised või elektrilised krampid, mille vahel ei taastu algtase; või motoorika leiud^a: • sügav fokaalne motoorne nõrkus, nagu hemiparees või paraparees, või kõrgenenud koljusisene rõhk / ajuturse^a, mille nähud/sümptomid on järgmised: • difuusne ajuturse neuroloogilisel piltuuringul või • detserebraalne või dekortikaalne asend, või • VI kraniaalnärvi halvatus või • papillödeem või • Cushingi triaad	○ kui vastus puudub, alustage ravi metüülprednisolooniga annuses 1000 mg ööpäevas Võimalusel valige totalsilizumabi asemel teine immunosuppressant ^d	

^aASTCT ICANS-i konsensusliku hinnangu järgi määratud ICANS-i astmed. ICANS-i aste määratakse sellise kõige raskema kõrvaltoime järgi (ICE skoor, teadvusetase, krampid, motoorika leiud, kõrgenenud koljusisene rõhk / ajuturse), mis ei ole seostatav ühegi muu põhjusega

^bKui patsient on äratav ja võimeline läbima immuunefektorrakupõhise entsefalopaatia hindamise, hinnake järgmist: orienteerumine (suudab nimetada õige aastaarvu, kuu, linna, haigla = 4 punkti); nimetamisvõime (suudab nimetada 3 objekti, osutage nt kellale, pliiatsile, nupule = 3 punkti); käskluste täitmise võime (nt „näidake mulle 2 sõrme“ või „sulgege silmad ja näidake keelt“ = 1 punkt); kirjutamine (võime kirjutada lihtlause = 1 punkt); ja tähelepanu („loendab 100-st tagasi kümne kaupa“ = 1 punkt). Kui patsient on mitteäratav ja ei suuda ICE hindamist läbida (4. astme ICANS) = 0 punkti.

^cManustada 10 mg deksametasooni intravenoosselt iga 12 tunni järel

^dAlternatiivideks on anakinra või siltuksimab. Riegler, L. jt (2019)

^eManustada 10...20 mg deksametasooni intravenoosselt iga 12 tunni järel

^fManustada 10...20 mg deksametasooni intravenoosselt iga 6 tunni järel

^g Kui epkoritamabi manustatakse kombinatsioonravis retsidiveerunud või refraktaarse FL-i korral, kaaluda lenalidomiidi manustamise ajutist katkestamist kuni reaktsiooni taandumiseni

Tabel 7. Soovitavad annuse muutmised teiste kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime ¹	Raskus ¹	Tegevus
Infektsioonid (vt lõik 4.4)	1. kuni 4. aste	• Katkestada epkoritamabi manustamine aktiivse infektsiooniga patsientidele, kuni infektsioon on lahenenud

		4. astme korral kaaluda epkoritamabi jäädavat lõpetamist
Neutropeenia või febriilne neutropeenia (vt lõik 4.8)	Neutrofiilide absoluutarv vähem kui $0,5 \times 10^9/l$	Katkestada epkoritamabi manustamine, kuni neutrofiilide absoluutarv on vähemalt $0,5 \times 10^9/l$
Trombotsütopeenia (vt lõik 4.8)	Vereliistakute arv vähem kui $50 \times 10^9/l$	Katkestada epkoritamabi manustamine, kuni vereliistakute arv on vähemalt $50 \times 10^9/l$
Muud kõrvaltoimed (vt lõik 4.8)	3. või kõrgem aste	Katkestada epkoritamabi manustamine, kuni toksilisus laheneb 1. astmeni või ravieelseni
¹ Põhineb Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete terminoloogia üldistel kriteeriumidel (<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , NCI CTCAE), versioon 5.0.		

Febriilse neutropeenia ja korduva ≥ 3 . astme neutropeenia korral kaaluda granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktori (G-CSF) kasutamist. Spetsiifilisi juhiseid annuse kohandamiseks neutropeenia korral vt lenalidomiidi ravimi omaduste kokkuvõttest. Soovitusi immunoglobuliinide taseme määramise kohta vt rituksimabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Vahele jäänud või edasi lükatud annus

Difuusne B-suurrakklümfoom

Vajalik on korrata algannuse tsüklit (identne 1. tsükliga ja koos standardse CRS-i profülaktikaga) järgmistel juhtudel:

- kui algannuse (0,16 mg) ja vaheannuse (0,8 mg) vahele jääb rohkem kui 8 päeva või
- kui vaheannuse (0,8 mg) ja esimese täisannuse (48 mg) vahele jääb rohkem kui 14 päeva või
- kui täisannuste (48 mg) vahele jääb rohkem kui 6 nädalat.

Pärast uut algannuse tsüklit peab patsient jätkama ravi järgmise planeeritud ravitsükli 1. päevaga (pärast tsüklit, mille jooksul annust edasi lükati).

Follikulaarne lümfoom

Vajalik on korrata algannuse tsüklit (identne 1. tsükliga ja koos standardse CRS-i profülaktikaga) järgmistel juhtudel:

- kui algannuse (0,16 mg) ja vaheannuse (0,8 mg) vahele jääb rohkem kui 8 päeva või
- kui vaheannuse (0,8 mg) ja teise vaheannuse (3 mg) vahele jääb rohkem kui 8 päeva või
- kui teise vaheannuse (3 mg) ja esimese täisannuse (48 mg) vahele jääb rohkem kui 14 päeva või
- kui täisannuste (48 mg) vahele jääb rohkem kui 6 nädalat.

Pärast uut algannuse tsüklit peab patsient jätkama ravi järgmise planeeritud ravitsükli 1. päevaga (pärast tsüklit, mille jooksul annust edasi lükati).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei peeta annuse kohandamist vajalikuks. Raske neerukahjustusega ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole epkoritamabi uuritud.

Raske neerukahjustusega ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele ei saa annustamissoovitusi anda (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei peeta annuse kohandamist vajalikuks. Epkoritamabi ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel (määratletud kui üldbilirubiin > 3 korda ULN, mis tahes ASAT) ning mõõduka maksakahjustusega patsientide (määratletud kui üldbilirubiin > 1,5...3 korda ULN ja mis tahes ASAT) kohta on olemas piiratud andmed. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidele ei saa annustamissoovitusi anda (vt lõik 5.2).

Eakad

≥ 65-aastastel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Lapsed

Tepkinly ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Tepkinly on subkutaanseks manustamiseks. Seda tohib manustada ainult subkutaanse süstena, eelistatavalt kõhu alaossa või reide. Süstekoha vaheldamine vasakult paremale või vastupidi on soovitatav eelkõige igapäevase manustamisskeemi ajal (st tsüklid 1...3).

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS)

Epkoritamabi saanud patsientidel esines CRS, mis võib olla eluohtlik või lõppeda surmaga. Kõige sagedamad CRS-i nähud ja sümptomid on pürekia, hüpotensioon ja hüpoksia. Teised CRS-i nähud ja sümptomid enam kui kahel patsiendil on külmavärinad, tahhükardia, peavalu ja düspnoe.

Enamik CRS-i juhtudest esinesid 1. tsüklis ja neid seostati epkoritamabi esimese täisannusega. CRS-i riski vähendamiseks tuleb manustada profülaktilisi kortikosteroide (vt lõik 4.2).

Patsiente tuleb pärast epkoritamabi manustamist jälgida CRS-i nähtude ja sümptomite suhtes.

CRS-i esimeste nähtude või sümptomite korral tuleb alustada toetavat ravi vastavalt vajadusele toetavalt vajadusele toetavalt vajadusele (vt lõik 4.2, tabel 5). Patsiente tuleb nõustada CRS-i ja ICANS-iga seotud nähtude ja sümptomite osas ning juhendada võtma ühendust oma tervishoiutöötajaga ja otsima kiiresti arstiabi, kui neil tekivad mis tahes hetkel nähud või sümptomid. CRS-i ravi võib nõuda epkoritamabi ajutist edasilükkamist või katkestamist CRS-i raskuse alusel (vt lõik 4.2).

Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos (HLH)

Epkoritamabi saanud patsientidel on teatatud hemofagotsütaarsest lümfohistiotsütoosist (HLH), sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest. HLH on eluohtlik sündroom, mille iseloomulikud nähud on palavik, nahalööve, lümfadenopaatia, hepato- ja/või splenomegalia ning tsütopeenia. HLH peale tuleb mõelda, kui CRS-i kliiniline pilt on atüüpiline või pikaajaline. Patsiente tuleb jälgida HLH kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. HLH kahtluse korral tuleb epkoritamabi kasutamine katkestada diagnostiliseks läbivaatuseks ja alustada HLH ravi. Kui HLH on kinnitatud, tuleb Tepkinly manustamine lõpetada.

Immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (ICANS)

Epkoritamabi saanud patsientidel on esinenud ICANS-i, sealhulgas surmaga lõppenud juhtumeid. ICANS võib avalduda afaasia, teadvuse muutumise, kognitiivsete oskuste halvenemise, motoorika nõrkuse, krampide ja ajutursena.

Suurem osa ICANS-i juhtudest esines epkoritamabiga ravi 1. tsükli jooksul, kuid mõned juhud avaldusid hiljem.

Patsiente tuleb pärast epkoritamabi manustamist jälgida ICANS-i nähtude ja sümptomite suhtes. ICANS-i esimeste nähtude või sümptomite korral tuleb alustada ravi kortikosteroidide ja mittesedatiivsete krambivastaste ravimitega vastavalt vajadusele (vt lõik 4.2, tabel 6). Patsiente tuleb nõustada CRS-i ja ICANS-iga seotud nähtude ja sümptomite osas ning selgitada, et kõrvaltoimed võivad tekkida ka hiljem. Patsiente tuleb juhendada võtma ühendust oma tervishoiutöötajaga ja otsima kiiresti arstiabi, kui neil tekivad mis tahes hetkel nähud või sümptomid. Ravi epkoritamabiga tuleb soovitusel kohaselt edasi lükata või lõpetada (vt lõik 4.2).

Tõsised infektsioonid

Ravi epkoritamabiga võib suurendada infektsiooniriski. Kliinilistes uuringutes täheldati epkoritamabiga ravitud patsientidel tõsiseid või surmaga lõppenud infektsioone (vt lõik 4.8).

Epkoritamabi manustamist kliiniliselt oluliste aktiivsete süsteemsete infektsioonidega patsientidele tuleb vältida.

Vajadusel tuleb manustada profülaktilisi antibiootikume enne ravi ja ravi ajal epkoritamabiga (vt lõik 4.2). Patsiente tuleb enne ja pärast epkoritamabi manustamist jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ning neid tuleb sobivalt ravida. Febriilse neutropeenia korral tuleb patsiente hinnata infektsiooni suhtes ja ravida antibiootikumide, vedelike manustamise ja muu toetava raviga kohalike juhiste kohaselt.

Epkoritamabi saanud patsientidel on teatatud ka hüpogammaglobulineemiast (vt lõik 4.8). Immunoglobuliini (Ig) sisaldust tuleb jälgida enne ravi ja ravi ajal. Patsiente tuleb ravida vastavalt kohalikele juhistele, sh infektsioonide ennetamise ja antimikroobse profülaktika osas.

Epkoritamabiga ravitud patsientidel, kes on eelnevalt saanud ravi ka teiste immunosupressiivsete ravimitega, on teatatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtudest, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest. Kui epkoritamabiga ravi ajal ilmnevad PML-ile viitavad neuroloogilised sümptomid, tuleb ravi epkoritamabiga katkestada ja alustada asjakohaseid diagnostilisi meetmeid.

Tuumori lüüsi sündroom (TLS)

Epkoritamabi saanud patsientidel on teatatud TLS-ist (vt lõik 4.8). Nende patsientide puhul, kellel on suurenenud risk TLS-i tekkeks, soovitatakse kasutada hüdratsiooni ja profülaktilist ravi kusihippesisaldust vähendava ainega. Patsiente (eelkõige suure kasvajakooormuse või kiiresti proliferueeruvate tuumorite korral) tuleb jälgida TLS-i nähtude ja sümptomite suhtes. Patsientidele tuleb teha biokeemilisi vereanalüüse ja kõrvalekaldeid tuleb kohe korrigeerida.

Kasvaja ajutine ägenemine

Epkoritamabiga ravitud patsientidel on teatatud kasvaja ajutisest ägenemisest (vt lõik 4.8). Avalduvate nähtude hulka võivad kuuluda paikne valu ja turse. Kooskõlas epkoritamabi toimemehhanismiga on kasvaja ajutine ägenemine tõenäoliselt tingitud T-rakkude sissevoolust kasvajapaikmetesse pärast epkoritamabi manustamist.

Siiani ei ole tuvastatud spetsiifilisi kasvaja ajutise ägenemise riskitegureid, kuid patsientidel, kellel on hingamisteede ja/või elutähtsate organite lähinaabruses asetsevad soliidtuumorid, esineb suurenenud risk tervisekahjustuse ja haiguse tekkeks massiefekti tagajärjel sekundaarselt kasvaja ajutisele ägenemisele. Epkoritamabiga ravitud patsiente tuleb jälgida ja hinnata kasvaja ajutise ägenemise suhtes anatoomiliselt kriitilistes paikmetes.

CD20-negatiivne haigus

Olemas on piiratud andmed CD20-negatiivse DLBCL-iga (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) patsientide ja CD20-negatiivse follikulaarse lümfoomiga patsientide kohta, keda raviti epkoritamabiga, ning on võimalik, et CD20-negatiivse DLBCL-iga patsientide ja CD20-negatiivse follikulaarse lümfoomiga patsientide kasu on väiksem võrreldes CD20-positiivse DLBCL-iga patsientidega ja CD20-positiivse follikulaarse lümfoomiga patsientidega. CD20-negatiivse DLBCL-iga ja follikulaarse lümfoomiga patsientide ravimisel epkoritamabiga tuleb arvesse võtta raviga seotud võimalikke riske ja kasu.

Patsiendikaart

Arst peab teavitama patsienti CRS-i ja ICANS-i riskist ning CRS-i ja ICANS-i mis tahes nähtudest ja sümptomitest. Patsiente tuleb juhendada, et nad otsiksid kohe arstiabi, kui neil tekivad CRS-i ja/või ICANS-i nähud ja sümptomid. Patsientidele tuleb anda patsiendikaart ja selgitada, et seda tuleb alati endaga kaasas kanda. Sellel kaardil kirjeldatakse CRS-i ja ICANS-i sümptomeid, mille tekkimisel peab patsient kohe otsima arstiabi.

Immuniseerimine

Ravi ajal epkoritamabiga ei tohi manustada elusvaktsiine ja/või nõrgestatud elusvaktsiine. Elusvaktsiine saanud patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab 28,8 mg sorbitooli ühes viaalis, mis vastab 27,33 mg/ml.

Ravim sisaldab 0,42 mg polüsorbaat 80 ühes viaalis, mis vastab 0,4 mg/ml. Polüsorbaat 80 võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Epkoritamabi poolt indutseeritud teatud proinflammatoorsete tsütokiinide sisalduse mööduv suurenemine võib pärssida CYP450 ensüümide aktiivsust. Alustades ravi epkoritamabiga patsientidel, keda ravitakse kitsa terapeutilise indeksiga CYP450 substraatidega, tuleb kaaluda terapeutilist jälgimist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon naistel

Fertiilses eas naistel tuleb soovitada kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal epkoritamabiga ja vähemalt 4 kuud pärast viimast annust. Enne epkoritamabiga ravi alustamist tuleb teha rasedustest.

Rasedus

Toimemehhanismi kohaselt võib epkoritamab põhjustada rasedatel lootekahjustusi, sh B-rakulist lümfotsütopeeniat ja normaalse immuunvastuse muutusi. Epkoritamabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Epkoritamabiga ei ole loomade reproduktsooniuuringuid läbi viidud. IgG1 antikehad nagu epkoritamab läbivad platsentaarbarjääri ja jõuavad looten. Teavitage rasedaid võimalikust ohust lootele.

Epkoritamabi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas epkoritamab eritub rinnapiima või kas see mõjutab piimateket. Kuna IgG-d erituvad teadaolevalt rinnapiima, võivad vastsündinud puutuda kokku epkoritamabiga emapiima kaudu. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada epkoritamabiga ravi ajaks ja vähemalt 4 kuuks pärast viimase annuse manustamist.

Fertiilsus

Epkoritamabiga ei ole läbi viidud fertiilsusuuringuid (vt lõik 5.3). Epkoritamabi mõju meeste ja naiste fertiilsusele on teadmata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Epkoritamab mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. ICANS-i esinemise tõenäosuse tõttu on epkoritamabi saavatel patsientidel oht teadvustaseme muutusele (vt lõik 4.4). Patsientidele tuleb soovitada olla ettevaatlik või sümptomaatilise ICANS-i korral vältida autojuhtimist, jalgrattasõitu, rasketehnika või potentsiaalselt ohtlike masinate kasutamist.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Epkoritamab monoteeraapiana

Epkoritamabi ohutust hinnati randomiseerimata ühe rühmaga uuringus GCT3013-01 382 patsiendil, kellel oli retsidiveerunud või refraktaarne B-suurrakklümfoom (N = 167), follikulaarne lümfoom (N = 129) ja follikulaarne lümfoom (annuse kolmeastmelise ülestiitrimisega raviskeem, N = 86) pärast kahte või enam süsteemset ravi, ning see hõlmas kõiki patsiente, kes osalesid 48 mg annuse rühmas ja said vähemalt ühe annuse epkoritamabi. Kliiniliste uuringute ja turustamisjärgsete kogemuste käigus on epkoritamabi kasutamisel teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Epkoritamabi ekspositsiooni kestuse mediaan oli 4,9 kuud (vahemik: < 1 kuni 30 kuud).

Kõige sagedamad kõrvaltoimed ($\geq 20\%$) olid CRS, süstekoha reaktsioonid, väsimus, viirusinfektsioon, neutropeenia, lihaste ja luustiku valu, pürekia ja kõhulahtisus.

Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 50%-l patsientidest. Kõige sagedam tõsine kõrvaltoime ($\geq 10\%$) oli tsütokiini vabanemise sündroom (34%). 14 patsiendil (3,7%) esines surmaga lõppenud kõrvaltoime (kopsupõletik 9 patsiendil (2,4%), viirusinfektsioon 4 patsiendil (1,0%) ja ICANS 1 patsiendil (0,3%).

Kõrvaltoimeid, mis viisid ravi katkestamiseni, esines 6,8%-l patsientidest. Epkoritamabi katkestamist pneumoonia tõttu esines 14 patsiendil (3,7%), viirusinfektsiooni tõttu 8 patsiendil (2,1%), väsimuse tõttu 2 (0,5%) patsiendil ja CRS-i, ICANS-i või kõhulahtisuse tõttu kõigil juhtudel 1 patsiendil (0,3%).

Kõrvaltoimete tõttu lükati annuse manustamist edasi 42%-l patsientidest. Kõrvaltoimed, mis põhjustasid annuse edasilükkamist ($\geq 3\%$), olid viirusinfektsioonid (17%), CRS (11%), neutropeenia (5,2%), kopsupõletik (4,7%), ülemiste hingamisteede infektsioon (4,2%) ja pürektsia (3,7%).

Epkoritamab kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga

Epkoritamabi ohutust kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga hinnati uuringus M20-638, mis oli avatud randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati patsiendid retsidi veerunud või refraktaarse follikulaarse lümfoomiga (FL) pärast ühte eelnevat raviskeemi. Patsiendid said epkoritamabi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga (N = 243) või ainult lenalidomiidi ja rituksimabi (N = 238).

Välja arvatud CRS ja ICANS, esindavad allpool ja tabelis 9 esitatud ohutusandmed 243 patsiendi kogutud ohutusandmeid, kes said epkoritamabi kas 2-astmelise annuse järkjärgulise suurendamise skeemi või soovitatud 3-astmelise annuse järkjärgulise suurendamise skeemi järgi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga. CRS-i ja ICANS-i kohta esitatud andmed kajastavad 133 patsienti, kes said epkoritamabi soovitatud 3-astmelise annuse järkjärgulise suurendamise skeemi järgi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga.

Soovitatud 3-astmeline annuse järkjärgulise suurendamise skeem

Uuringus M20-638 esines mis tahes astme CRS 26%-l (35/133) patsientidest, keda raviti epkoritamabiga soovitatud 3-astmelise annuse järkjärgulise suurendamise skeemi järgi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga.

CRS-iga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid esines 12%-l patsientidest, kes said epkoritamabi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga. CRS-i tõttu esines epkoritamabi annuse edasilükkamist (katkestamist) 11%-l patsientidest. ICANS esines 0,8%-l patsientidest, kusjuures teatati ühest 1. astme juhust.

Kogutud ohutusandmestik

243 patsiendist, kes said epkoritamabi kas 2-astmelise annuse järkjärgulise suurendamise skeemi või soovitatud 3-astmelise skeemi järgi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga, olid kõige sagedamad ($\geq 20\%$) kõrvaltoimed neutropeenia, lööve, ülemiste hingamisteede infektsioonid, väsimus, kõhulahtisus, süstekoha reaktsioonid, aneemia, kõhukinnisus, trombotsütopeenia, CRS, hüpopogammaglobulineemia, COVID-19, pürektsia ja kopsupõletik.

Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 44%-l patsientidest, kes said epkoritamabi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga. Tõsised kõrvaltoimed $\geq 5\%$ -l patsientidest hõlmasid CRS-i, kopsupõletikku, COVID-19 ja febrilset neutropeeniat.

Epkoritamabi püsiv katkestamine kõrvaltoime tõttu esines 6,6%-l patsientidest, kes said epkoritamabi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga. Kõrvaltoimed, mille tõttu epkoritamabi kasutamine püsivalt lõpetati rohkem kui ühel patsiendil, hõlmasid kopsupõletikku, COVID-19, ülemiste hingamisteede infektsioone ja neutropeeniat.

Epkoritamabi annuse edasilükkamine kõrvaltoime tõttu esines 70%-l patsientidest, kes said epkoritamabi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga. Kõrvaltoimed, mille tõttu epkoritamabi

annuse edasilükkamist esines $\geq 5\%$ -l patsientidest, hõlmasid neutropeeniat, ülemiste hingamisteede infektsioone, COVID-19, kopsupõletikku, löövet ja trombotsütopeeniat.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Epkoritamabiga esinenud kõrvaltoimed on loetletud tabelis 8.

Epkoritamabi kasutamisel kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga esinenud kõrvaltoimed on loetletud tabelis 9.

Kliiniliste uuringutega tuvastatud epkoritamabi kõrvaltoimed (tabel 8 ja tabel 9) on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa ja põhinevad järgmisel konventsioonil: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); ja väga harv ($< 1/10\,000$).

Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 8. Kõrvaltoimed, millest teatati epkoritamabiga ravitud retsidiveerunud või refraktaarse LBCL-iga või follikulaarse lümfoomiga patsientidel

Organsüsteemi klass / eelistermin või kõrvaltoime	Kõik astmed	3. kuni 4. aste
Infektsioonid ja infestatsioonid		
Viirusinfektsioon ^a	Väga sage	Sage
Pneumoonia ^b	Väga sage	Sage
Ülemiste hingamisteede infektsioon ^c	Väga sage	Sage
Seeninfektsioon ^d	Sage	
Sepsis ^e	Sage	Sage
Tselluliit	Sage	Sage
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		
Kasvaja ajutine ägenemine	Sage	
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Neutropeenia ^f	Väga sage	Väga sage
Aneemia ^g	Väga sage	Sage
Trombotsütopeenia ^h	Väga sage	Sage
Lümfopeenia ⁱ	Väga sage	Sage
Febriilne neutropeenia	Sage	Sage
Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos ^j	Aeg-ajalt	Harv
Immuunsüsteemi häired		
Tsütokiinide vabanemise sündroom ^j	Väga sage	Sage
Hüpogammaglobulineemia	Väga sage	Aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Söögiisu vähenemine	Väga sage	Aeg-ajalt
Hüpokaleemia	Sage	Sage
Hüpofosfateemia	Sage	Sage
Hüpomagneseemia	Sage	Aeg-ajalt
Tuumori lüüsi sündroom ^k	Sage	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired		
Peavalu	Väga sage	Aeg-ajalt
Immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom ^j	Sage	Aeg-ajalt
Südame häired		
Südamearütmia ^l	Sage	Aeg-ajalt

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Pleuraefusioon	Sage	Sage
Seedetrakti häired		
Kõhulahtisus	Väga sage	Aeg-ajalt
Kõhuvalu ^m	Väga sage	Sage
Iiveldus	Väga sage	Aeg-ajalt
Oksendamine	Sage	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Lööve ⁿ	Väga sage	
Kihelus	Sage	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
Lihaste ja luustiku valu ^o	Väga sage	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Süstekoha reaktsioonid ^p	Väga sage	
Väsimus ^q	Väga sage	Sage
Pürekia ^r	Väga sage	Sage
Turse ^s	Väga sage	Sage
Uuringud		
Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Sage
Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Sage
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Sage	
Vere naatriumisalduse vähenemine ^t	Sage	Aeg-ajalt
Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine	Sage	
Kõrvaltoimed liigitati NCI CTCAE versiooni 5.0 abil ^aViirusinfektsioonide hulka kuuluvad COVID-19, tsütomegaloviiruslik korioretiniit, tsütomegaloviiruslik koliit, tsütomegaloviirusinfektsioon, tsütomegaloviirusinfektsiooni reaktivatsioon, viiruslik gastroenteriit, <i>herpes simplex</i>, <i>herpes simplex</i>'i reaktiveerumine, herpesviiruse infektsioon, <i>herpes zoster</i>, suu herpes, ägeda COVID-19 järgne sündroom ja tuulerõugeviiruse infektsioon ^bPneumoonia hõlmab COVID-19 kopsupõletikku ja kopsupõletikku ^cÜlemiste hingamisteede infektsioon hõlmab larüngiiti, farüngiiti, respiratoor-süntsüaalseid viirusinfektsiooni, riniiti, rinoviirusinfektsiooni ja ülemiste hingamisteede infektsiooni ^dSeeninfektsioon hõlmab <i>candida</i>-infektsiooni, söögitoru kandidiaasi, suuõõne kandidiaasi ja orofarüingeaalset kandidiaasi ^eSepsis hõlmab baktereemiat, sepsist ja septilist šokki ^fNeutropeenia hõlmab neutropeeniat ja neutrofiilide arvu vähenemist ^gAneemia hõlmab aneemiat ja seerumi ferritiinisalduse vähenemist ^hTrombotsütopeenia hõlmab vereliistakute arvu vähenemist ja trombotsütopeeniat ⁱLümfopeenia hõlmab lümfotsüütide arvu vähenemist ja lümfopeeniat ^jNähud liigitati <i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)</i> konsensuslike kriteeriumide alusel ^kKliinilise tuumori lüüsi sündroomi aste määrati Cairo-Bishopi järgi ^lSüdamearütmiaid hõlmavad bradükardiat, siinusbradükardiat, siinustahhükardiat, supraventrikulaarset tahhükardiat ja tahhükardiat ^mKõhuvalu hõlmab ebamugavustunnet kõhus, kõhuvalu, alakõhuvalu, ülakõhuvalu ja kõhu hellust ⁿLööve hõlmab löövet, erütematoosset löövet, makuloosset löövet, makulopapuloosset löövet, papuloosset löövet, sügelevat löövet, pustuloosset löövet ja villilist löövet ^oLihaste ja luustiku valu hõlmab seljavalu, luuvalu, küljevalu, rindkere lihaste ja luustiku valu, lihaste ja luustiku valu, müalgia, kaelavalu, mittekardiaalset valu rinnus, valu, valu jäsemetes ja lülisamba valu ^pSüstekoha reaktsioonide hulka kuuluvad süstekoha verevalum, süstekoha erütem, süstekoha hüpertroofia, süstekoha põletik, süstekoha kõvastumine, süstekoha sõlmeke, süstekoha ödeem,		

süstekoha valu, süstekoha kihelus, süstekoha lööve, süstekoha reaktsioon, süstekoha turse ja süstekoha urtikaaria
^q Väsimus hõlmab asteeniat, väsimust ja letargiat
^r Pürektsia hõlmab kehatemperatuuri tõusu ja pürektsiat
^s Turse hõlmab näo turset, generaliseerunud turset, turset, perifeerseid turseid, perifeerset paistetust, paistetust ja näo paistetust
^t Vere naatriumisisalduse vähenemine hõlmab vere naatriumisisalduse vähenemist ja hüponatreemiat

Tabel 9. Kõrvaltoimed, millest teatati epkoritamabiga kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga ravitud retsidiveerunud või refraktaarse FL-iga patsientidel

Organsüsteemi klass / eelistermin või kõrvaltoime	Kõik astmed	3. kuni 4. aste
Infektsioonid ja infestatsioonid		
Ülemiste hingamisteede infektsioonid ^a	Väga sage	Sage
COVID-19 ^b	Väga sage	Sage [#]
Pneumoonia ^c	Väga sage	Väga sage
Tsütomegaloviirusinfektsioon ^d	Sage	Sage [#]
Herpesviiruse infektsioon ^e	Sage	Aeg-ajalt [#]
Seeninfektsioon ^f	Sage	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Neutropeenia ^g	Väga sage	Väga sage
Anaemia ^h	Väga sage	Sage [#]
Trombotsütopeenia ⁱ	Väga sage	Sage
Lümfopeenia ^j	Väga sage	Väga sage
Febrilne neutropeenia	Sage	Sage
Immuunsüsteemi häired		
Tsütokiinide vabanemise sündroom ⁺	Väga sage	
Hüpogammaglobulineemia ^k	Väga sage	Aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired		
Unetus	Väga sage	
Närvisüsteemi häired		
Neuroloogilised muutused ^l	Väga sage	
Peavalu	Väga sage	
Immuunefektorrakudega seotud neurotoksilisuse sündroom ⁺	Aeg-ajalt	
Seedetrakti häired		
Kõhulahtisus	Väga sage	Sage [#]
Kõhukinnisus	Väga sage	Aeg-ajalt [#]
Iiveldus	Väga sage	
Mukosiit ^m	Sage	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Lööve ⁿ	Väga sage	Väga sage [#]
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Väsimus ^o	Väga sage	Sage [#]
Süstekoha reaktsioonid ^p	Väga sage	
Pürektsia	Väga sage	Aeg-ajalt [#]
Uuringud		
Vere kaaliumisisalduse vähenemine ^q	Väga sage	Sage [#]

Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Väga sage	Sage [#]
Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Väga sage	Sage [#]

[§] Kõrvaltoimed liigitati CTCAE versiooni 5.0 alusel.

⁺ CRS ja ICANS liigitati ASTCT konsensuslike kriteeriumide alusel (Lee jt, 2019).

[#] Esinesid ainult 3. astme kõrvaltoimed.

^a Ülemiste hingamisteede infektsioonid hõlmavad ägedat sinusiiti, larüngiiti, nasofarüngiiti, farüngiiti, respiratoor-süntsüaalse viirusinfektsiooni, riniiti, rinoviirusinfektsiooni, sinusiiti ja ülemiste hingamisteede infektsiooni.

^b COVID-19 hõlmab COVID-19, COVID-19 kopsupõletikku, koroonaviirusinfektsiooni ja koroonaviiruspneumooniat.

^c Pneumoonia hõlmab atüüpilist pneumooniat, bronhopulmonaalset aspergilloosi, bronhektiisi infektsiooset ägenemist, *Pneumocystis jirovecii* pneumooniat, pneumooniat, *Acinetobacter*'i pneumooniat, bakteriaalset pneumooniat, tsütomegaloviiruse pneumooniat, seenpneumooniat, *Haemophilus*'e pneumooniat, gripipneumooniat, legionellapneumooniat, mükoplasmapneumooniat, paragripiviiruse pneumooniat, pneumokokkpneumooniat, pseudomonaalset pneumooniat, respiratoor-süntsüaalse viiruse pneumooniat ja viiruse pneumooniat.

^d Tsütomegaloviirusinfektsioon hõlmab tsütomegaloviiruse korioetiniiti, tsütomegaloviiruse kolliiti, tsütomegaloviirusinfektsiooni, tsütomegaloviirusinfektsiooni reaktivatsiooni ja tsütomegaloviiruse viirust.

^e Herpesviiruse infektsioon hõlmab kaasasündinud herpes simplex'i infektsiooni, herpes simplex'i reaktivatsiooni, herpesviiruse infektsiooni, herpes zoster'it, suuherpest ja tuulerõugeviiruse infektsiooni.

^f Seeninfektsioon hõlmab *candida*-infektsiooni, suuõõne kandidiaasi, naha *candida*'t ja vulvovaginaalset kandidiaasi.

^g Neutropeenia hõlmab neutropeeniat ja neutrofiilide arvu vähenemist.

^h Aneemia hõlmab aneemiat ja seerumi ferritiinisalduse vähenemist.

ⁱ Trombotsütopeenia hõlmab vereliistakute arvu vähenemist ja trombotsütopeeniat.

^j Lümfopenia hõlmab lümfotsüütide arvu vähenemist ja lümfopeniat.

^k Hüpopogmaglobulineemia hõlmab immunoglobuliin G sisalduse vähenemist veres, hüpopogmaglobulineemiat, hüpopogmaglobulineemiat ja immunoglobuliinide vähenemist.

^l Neuroloogilised muutused hõlmavad tasakaaluhäiret, „ajudüsust“, kognitiivset häiret, segasusseisundit, tähelepanuhäiret, düsfooniit, essentsiaalset treemorit, hüpoakuusiat, mäluhäiret, treemorit ja vertiigot.

^m Mukosiit hõlmab aftooset haavandit, suu limaskestast haavandumist, limaskestainfektsiooni, limaskestapõletikku, orofarüingealset valu ja stomatiiti.

ⁿ Lööve hõlmab manustamiskoha löövet, vilt, kateetri sisestuskoha löövet, dermatiiti, erüteemi, löövet, erütematooset löövet, makulooset löövet, makulopapulooset löövet, papulooset löövet, sügelevat löövet, pustulooset löövet, naha eksfoliatsiooni, nahareaktsiooni, toksilist nahalöövet ja urtikaariat.

^o Väsimus hõlmab asteeniat, väsimust, letargiat ja halba enesetunnet.

^p Süstekoha reaktsioonid hõlmavad süstekoha tselluliiti, süstekoha erüteemi, süstekoha põletikku, süstekoha sõlmekest, süstekoha valu, süstekoha kihelust, süstekoha reaktsiooni ja süstekoha turset.

^q Vere kaaliumisisalduse vähenemine hõlmab hüpokaleemiat.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tsütokiinide vabanemise sündroom

Epkoritamab monoteerapiana

Annuse kaheastmelise ülestiitrimisega raviskeem (B-suurrakklümfoom ja follikulaarne lümfoom)

Uuringus GCT3013-01 esines mis tahes astme CRS 58%-l (171/296) epkoritamabi annuse kaheastmelise ülestiitrimisega raviskeemiga ravitud B-suurrakklümfoomi ja follikulaarse lümfoomiga patsientidest. 1. astme esinemissagedus oli 35%, 2. astme esinemissagedus 21% ja 3. astme esinemissagedus 2,4% patsientidest. Korduv CRS esines 21%-l patsientidest. Mis tahes astme CRS esines 9,8%-l patsientidest pärast algannust (1. tsükli 1. päev); 13%-l pärast vaheannust (1. tsükli 8. päev); 51%-l pärast esimest täisannust (1. tsükli 15. päev), 6,5%-l pärast teist täisannust (1. tsükli

22. päev) ja 3,7%-l pärast kolmandat täisannust (2. tsükli 1. päev) või pärast seda. Aja mediaan viimasest manustatud epkoritamabi annusest CRS-i tekkeni oli 2 päeva (vahemik: 1 kuni 12 päeva). Aja mediaan avaldumiseni pärast esimest täisannust oli 19,3 tundi (vahemik: < 0,1 kuni 7 päeva). CRS lahenes 99%-l patsientidest ja CRS-i juhtude kestuse mediaan oli 2 päeva (vahemik 1 kuni 54 päeva).

171 patsiendil, kellel esines CRS, olid kõige sagedamad CRS-i nähud ja sümptomid pürekia 99%, hüpotensioon 32% ja hüpoksia 16%. CRS-i teised nähud ja sümptomid $\geq 3\%$ -l patsientidest olid külmavärinad (11%), tahhükardia (sh siinustahhükardia (11%)), peavalu (8,2%), iiveldus (4,7%) ja oksendamine (4,1%). Mõõduv maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (ALAT või ASAT $> 3 \times \text{ULN}$) esines samaaegselt CRS-iga 4,1%-l CRS-iga patsientidest. Juhised jälgimiseks ja raviks vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Annuse kolmeastmelise ülestiitrimisega raviskeem follikulaarse lümfoomi korral

Uuringus GCT3013-01 esines CRS 49%-l (42/86) patsientidest, kes said ravi epkoritamabiga follikulaarse lümfoomi soovitatava kolmeastmelise annuse ülestiitrimise skeemi järgi. 1. astme esinemissagedus oli 40%, 2. astme esinemissagedus 9%. Teateid ≥ 3 . astme CRS-ist ei olnud. CRS esines korduvalt 23%-l patsientidest. Enamik CRS-i juhtudest esines 1. tsükli ajal, mil see kõrvaltoime esines 48%-l patsientidest. 1. tsükli esines CRS 12%-l patsientidest pärast algannust (1. tsükli 1. päev), 5,9%-l patsientidest pärast vaheannust (1. tsükli 8. päev), 15%-l patsientidest pärast teist vaheannust (1. tsükli 15. päev) ja 37%-l patsientidest pärast esimest täisannust (1. tsükli 22. päev). Aja mediaan viimasest manustatud epkoritamabi annusest CRS-i tekkeni oli 59 tundi (vahemik: 1 kuni 8 päeva). Aja mediaan avaldumiseni pärast esimest täisannust oli 61 tundi (vahemik: 1 kuni 8 päeva). CRS lahenes 100%-l patsientidest ja CRS-i juhtude kestuse mediaan oli 2 päeva (vahemik: 1 kuni 14 päeva).

CRS-i tõttu esinesid tõsised kõrvaltoimed 28%-l epkoritamabi saanud patsientidest.

CRS-i tõttu tuli annuse manustamine edasi lükata 19%-l epkoritamabi saanud patsientidest.

42 patsiendil, kellel esines soovitatava annuse korral CRS, olid kõige sagedamad ($\geq 10\%$) CRS-i nähud ja sümptomid pürekia (100%) ja hüpotensioon (14%). 12%-l patsientidest kasutati CRS-i raviks lisaks kortikosteroidile ka tosilizumabi.

Epkoritamab kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga

Uuringus M20-638 esines mis tahes astme CRS 26%-l (35/133) patsientidest, keda raviti epkoritamabiga soovitatud 3-astmelise annuse järkjärgulise suurendamise skeemi järgi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga. 1. astme CRS-i esinemissagedus oli 21% (28/133) ja 2. astme CRS-i esinemissagedus 5,3% (7/133). Analüüsi ajaks ei olnud teatatud ≥ 3 . astme CRS-i juhtudest. Korduv CRS esines 10%-l (13/133) patsientidest. Kõigist CRS-i juhtudest esines enamik (88%) 1. tsükli. 1. tsükli esines CRS 6%-l (8/133) patsientidest pärast algannust (1. tsükkel, 1. päev), 3,8%-l (5/133) patsientidest pärast esimest vaheannust (1. tsükkel, 8. päev), 2,3%-l (3/132) patsientidest pärast teist vaheannust (1. tsükkel, 15. päev) ja 19%-l (25/132) patsientidest pärast esimest täisannust (1. tsükkel, 22. päev). CRS-i tekkimise mediaanaeg alates viimasest manustatud epkoritamabi annusest kõigi annuste lõikes oli 78 tundi (vahemik: 0,2 kuni 12 päeva). Mediaanaeg CRS-i tekkimiseni pärast esimest 48 mg täisannust oli 41 tundi (vahemik: 0,3 kuni 12 päeva). CRS taandus 100%-l patsientidest ning CRS-i juhtude mediaankestus oli 2 päeva (vahemik: 0,1 kuni 26 päeva).

Immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom

Epkoritamab monoteerapiana

Uuringus GCT3013-01 esines ICANS 4,7%-l (18/382) epkoritamabiga ravitud patsientidest; 3,1%-l oli 1. ja 1,3%-l 2. aste. Ühel patsiendil (0,3%) esines 5. astme (surмага lõppenud) ICANS-i juht. Epkoritamabiga ravi algusest (1. tsükli 1. päev) esimese ICANS-i tekkeni kulunud aja mediaan oli 18 päeva (vahemik: 8 kuni 141 päeva). ICANS taandus 94%-l (17/18) patsientidest toetava raviga. ICANS-i lahenemiseni kulunud aja mediaan oli 2 päeva (vahemik: 1 kuni 9 päeva). 18-st ICANS-iga

patsiendist algas ICANS enne CRS-i 11%-l, samaaegselt CRS-iga 44%-l, pärast CRS-i algust 17%-l ja CRS-i puudumisel 28%-l.

Epkoritamab kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga

Uuringus M20-638 esines ICANS 0,8%-l (1/133) FL-iga patsientidest, keda raviti epkoritamabiga soovitatud 3-astmelise annuse järkjärgulise suurendamise skeemi järgi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga, kusjuures teatati ühest 1. astme juhust. Juhtum esines pärast 48 mg annust (1. tsükkel, 22. päev) ning ICANS taandus 3 päeva jooksul.

Tõsised infektsioonid

Epkoritamab monoteerapiana

B-suurrakklümfoom

Uuringus GCT3013-01 esines mis tahes astme tõsiseid infektsioone 25%-l (41/167) epkoritamabiga ravitud B-suurrakklümfoomiga patsientidest. Kõige sagedamate tõsiste infektsioonide hulgas olid COVID-19 (6,6%), COVID-19 kopsupõletik (4,2%), kopsupõletik (3,6%), sepsis (2,4%), ülemiste hingamisteede infektsioon (1,8%), baktereemia (1,2%) ja septiline šokk (1,2%). Aja mediaan esimese tõsise infektsiooni tekkimiseni alates epkoritamabiga ravi alustamisest (1. tsükli 1. päevast) oli 56 päeva (vahemik: 4 kuni 631 päeva), kestuse mediaaniga 15 päeva (vahemik: 4 kuni 125 päeva). 5. astme infektsioonijuhtusid esines 7 patsiendil (4,2%).

Follikulaarne lümfoom

Uuringus GCT3013-01 esines mis tahes raskusastmega tõsiseid infektsioone 32%-l (68/215) epkoritamabiga ravitud follikulaarse lümfoomiga patsientidest. Kõige sagedamad tõsised infektsioonid oli COVID-19 (8,8%), COVID-19 kopsupõletik (5,6%), pneumoonia (3,7%), kuseteede infektsioon (1,9%) ja *Pneumocystis jirovecii*'st põhjustatud pneumoonia (1,4%). Aja mediaan esimese tõsise infektsiooni tekkimiseni alates epkoritamabiga ravi alustamisest (1. tsükli 1. päevast) oli 81 päeva (vahemik: 1 kuni 636 päeva), kestuse mediaaniga 18 päeva (vahemik: 4 kuni 249 päeva). 5. astme infektsioonijuhtusid esines 8 (3,7%) patsiendil, neist 6 (2,8%) olid seotud COVID-19 või COVID-19 kopsupõletikuga.

Epkoritamab kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga

Uuringus M20-638 teatati tõsistest infektsioonidest, sealhulgas oportunistlikest infektsioonidest, 33%-l (81/243) FL-iga patsientidest, keda raviti epkoritamabiga kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga. Kõige sagedamad olid pneumoonia (10%), COVID-19 (4,5%) ja COVID-19 kopsupõletik (3,7%).

Mediaanaeg esimese tõsise infektsiooni tekkimiseni alates epkoritamabi ravi alustamisest kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga (1. tsükkel, 1. päev) oli 91 päeva (vahemik: 2 kuni 418 päeva) ning mediaankestus oli 13 päeva (vahemik: 1 kuni 123 päeva).

Neutropeenia

Epkoritamab monoteerapiana

Uuringus GCT3013-01 esines mis tahes astme neutropeeniat 28%-l (105/382) patsientidest, sealhulgas 23%-l 3. kuni 4. astme juhud. Esimese neutropeenia / neutrofiilide arvu vähenemise avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 65 päeva (vahemik: 2 kuni 750 päeva), kestuse mediaan 15 päeva (vahemik: 2 kuni 415 päeva). 105 patsiendist, kellel oli neutropeenia / neutrofiilide arvu vähenemine, sai 61% kõrvaltoimete raviks G-CSF-i.

Epkoritamab kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga

Uuringus M20-638 esines mis tahes astme neutropeenia 74%-l (180/243) patsientidest, sealhulgas 27%-l (66/243) 3. astme ja 42%-l (101/243) 4. astme juhtudest. Mediaanaeg esimese

neutropeenia/neutrofiilide arvu vähenemise juhu tekkimiseni oli 57 päeva (vahemik: 2 kuni 377 päeva) ning mediaankestus oli 22 päeva (vahemik: 3 kuni 219 päeva). 167 patsiendist, kellel esinesid 3. kuni 4. astme neutropeenia/neutrofiilide arvu vähenemise juhud, said 87% (146/167) juhtude raviks G-CSF-i.

Tuumori lüüsi sündroom

Epkoritamab monoteerapiana

Uuringus GCT3013-01 esines tuumori lüüsi sündroomi 1,0%-l (4/382) patsientidest. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 18 päeva (vahemik 8 kuni 33 päeva) ja kestuse mediaan 3 päeva (vahemik 2 kuni 4 päeva).

Epkoritamab kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga

Uuringus M20-638 esines ühel (1) patsiendil laboratoorne TLS. Juhtum esines 1. tsükli 10. päeval ning taandus 6 päeva jooksul. Kliinilist TLS-i ei täheldatud FL-iga patsientidel, keda raviti epkoritamabiga kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga.

Kasvaja ajutine ägenemine

Epkoritamab monoteerapiana

Uuringus GCT3013-01 esines kasvaja ajutine ägenemine 1,6%-l (6/382) patsientidest, kõigil olid 2. astme juhud. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 19,5 päeva (vahemik 9 kuni 34 päeva) ja kestuse mediaan oli 9 päeva (vahemik 1 kuni 50 päeva).

Epkoritamab kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga

Uuringus M20-638 esines kasvaja ajutine ägenemine 1,2%-l (3/243) patsientidest; 0,8%-l (2/243) esines 2. aste ja 0,4%-l (1/243) 3. aste. Mediaanaeg tekkimiseni oli 8 päeva (vahemik: 7 kuni 20 päeva) ning mediaankestus oli 7,5 päeva (vahemik: 3 kuni 12 päeva).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral jälgida patsienti kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ning manustada asjakohast toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, teised monoklonaalsed antikehad ja antikeharavimi konjugaadid, ATC-kood: L01FX27

Toimemehhanism

Epkoritamab on humaniseeritud IgG1-bispetsiifiline antikeha, mis seondub spetsiifilise CD20 ekstratsellulaarse epitoobiga B-rakkudel ja CD3-ga T-rakkudel. Epkoritamabi toime tuleneb CD20-ekspressseerivate vähirakkude ja CD3-ekspressseerivate endogeensete T-rakkude samaaegsest

sidumisest epkoritamabi poolt, mis indutseerib spetsiifiliste T-rakkude aktivatsiooni ja T-rakkude vahendatud CD20-ekspresseerivate rakkude tapmist.

Epkoritamabi Fc-piirkond on modifitseeritud, et vältida sihtmärgist sõltumatuid immuunsüsteemi efektormehhanisme, nagu antikehast sõltuv rakuline tsütotoksilisus (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), komplementist sõltuv rakuline tsütotoksilisus (*complement-dependent cellular cytotoxicity*, CDC) ja antikehast sõltuv rakuline fagotsütoos (*antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP).

Prekliinilistes uuringutes ei põhjustanud epkoritamabi ja rituksimabi kombinatsioon funktsionaalset häiret ning tulemuseks oli komplementaarne NK-rakkude vahendatud antikehast sõltuv rakuline tsütotoksilisus (ADCC) ja T-rakkude vahendatud tsütotoksilisus.

Farmakodünaamilised toimed

Epkoritamab kutsus esile tsirkuleerivate B-rakkude kiire ja püsiva vähenemise (määratleti kui CD19 B-rakkude arvu ≤ 10 rakku/ μ l) isikutel, kellel on ravi alguses tuvastatavad B-rakud. 21%-l DLBCL-iga osalejatest ($n = 33$) ja 50%-l follikulaarse lümfoomiga osalejatest ($n = 56$) olid ravi alustamisel tuvastatavad tsirkuleerivad B-rakud. 1. tsüklis täheldati kohe pärast iga annuse manustamist tsirkuleerivate T-rakkude ajutist vähenemist, millele järgnevas tsüklites järgnes T-rakkude ekspansioon.

Uuringus GCT3013-01 esines pärast epkoritamabi subkutaanset manustamist soovitatava kaheastmelise annuse ülestiitrimise skeemi järgi LBCL-iga patsientidele valitud tsütokiinide (IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2 ja IL-10) tsirkuleerivate sisalduste möödumise ja tagasihoidlik suurenemine enamasti pärast esimest täisannust (48 mg), maksimaalsete kontsentratsioonidega 1 kuni 4 päeva pärast annuse manustamist. Tsütokiinide tasemed taastusid algtasemele enne järgmist täisannust, kuid tsütokiinide taseme tõususi võis täheldada ka pärast 1. tsüklit.

Uuringus GCT3013-01 olid follikulaarse lümfoomiga patsientidel pärast epkoritamabi subkutaanset manustamist soovitatava kolmeastmelise annuse ülestiitrimise skeemi järgi CRS-i riskiga seotud IL-6 väärtuste mediaanid pärast iga annust 1. tsüklis ja edaspidi (eriti pärast esimest täisannust) ühtlaselt väikesed võrreldes patsientidega, kes said ravi kaheastmelise annuse ülestiitrimise skeemi järgi.

Immunogeensus

Ravimivastaseid antikehasid (ADA) täheldati sageli. Ravist tingitud ADA-de esinemissagedus kaheastmelise annuse ülestiitrimise skeemiga (0,16/0,8/48 mg) oli uuringutes GCT3013-01 ja GCT3013-04 DLBCL-iga ja follikulaarse lümfoomiga patsientide koondrühmas vastavalt 3,4% (3,4% positiivsed, 93,9% negatiivsed ja 2,7% määramata; hinnatavate patsientide $N = 261$) ning 3,3% (3,3% positiivsed, 95% negatiivsed ja 1,7% määramata; hinnatavate patsientide $N = 60$).

Uuringus GCT3013-01 kolmeastmelise annuse ülestiitrimise skeemiga (0,16/0,8/3/48 mg) oli ravist tingitud ADA-de esinemissagedus follikulaarse lümfoomiga kohordi annuse optimeerimise rühmas 7% (7% positiivsed, 91,5% negatiivsed ja 1,4% määramata; hinnatavate patsientide $N = 71$). Uuringus osaleja staatus on määramata, kui patsiendi ravieelne ADA-positiivsus on kinnitatud, kuid ravi ajal ei ole ADA-positiivsust kinnitatud, või kui ADA-positiivsus on ravi ajal kinnitatud tiitriga, mis on ravieelsest väiksem või sellega võrdne.

Epkoritamabi vastased antikehad tekkisid 2,1%-l (5/238) FL-iga patsientidest, keda raviti epkoritamabiga kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga uuringus M20-638 (kuni 12 tsüklit).

Puudusid tõendid ADA-de mõju kohta farmakokineetikale, efektiivsusele või ohutusele, kuid andmed on veel piiratud. Neutraliseerivaid antikehi ei hinnatud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Difuusne B-suurrakklümfoom

Uuring GCT3013-01 oli avatud mitme kohordiga mitmekeskuseline ühe rühmaga uuring, milles hinnati epkoritamabi monoterapiat retsidiveerunud või refraktaarse B-suurrakklümfoomiga (LBCL) patsientidel pärast kahte või enam süsteemset ravi, sh difuusse B-suurrakklümfoomiga (DLBCL) patsiendid. Uuring koosnes annuse suurendamise osast ja jätkuosast. Uuringu jätkuosa hõlmas agressiivse mitte-Hodgkini lümfoomi (aNHL) kohorti, indolentse mitte-Hodgkini lümfoomi (iNHL) kohorti ja mantelrakulise lümfoomi (MCL) kohorti. Keskne aNHL-i kohort koosnes LBCL-iga (N = 157) patsientidest, sh DLBCL-iga patsiendid (N = 139, neist 12 patsiendil oli MYC, BCL2 ja/või BCL6 ümberkorraldused, st DH/TH), kõrgmaliigse B-rakklümfoomiga (HGBCL) (N = 9), follikulaarse lümfoomi astmega 3B (FL) (N = 5) ja primaarse mediastinaalse B-rakklümfoomiga (PMBCL) (N = 4) patsiendid. DLBCL kohordis oli 29% (40/139) patsientidest indolentsest lümfoomist kujunenud DLBCL. Uuringusse kaasatud patsientidel pidi olema esindusliku patoloogiaaruande põhjal dokumenteeritud CD20+ küps B-rakuline kasvaja vastavalt WHO klassifikatsioonile 2016 või WHO klassifikatsioonile 2008, ebaõnnestunud eelnev autoloogne hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamine (*hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) või kes ei saanud kasutada autoloogset HSCT-d, patsiendid, kelle lümfotsüütide arv oli $< 5 \times 10^9/l$, ja patsiendid, kes olid läbinud vähemalt ühe eelneva CD20-vastase monoklonaalset antikeha sisaldava ravi. Uuringust jäeti välja kesknärvisüsteemi (KNS) haarava lümfoomiga, eelnevalt allogeense HSCT-ga või soliidorgani siirdamisega ravitud, krooniliste infektsioonhaigustega, teadaoleva T-rakulise immuunsuse häirega patsiendid ja patsiendid, kellel oli kreatiniini kliirens alla 45 ml/min,alaniini aminotransferaasi aktiivsus > 3 korda üle normi ülempiiri, südame väljutusfraktsioon alla 45% või teadaolev kliiniliselt oluline südame-veresoonkonna haigus. Efektiivsust hinnati 139-l DLBCL-iga patsiendil, kes olid saanud vähemalt ühe annuse epkoritamabi s.c. 4-nädalaste ehk 28-päevaste tsükklitena. Epkoritamabi monoterapiat manustati soovitatava kaheastmelise annuse ülestiitrimise skeemi järgi järgmiselt:

- 1. tsüklil: epkoritamab 0,16 mg 1. päeval, 0,8 mg 8. päeval, 48 mg 15. päeval ja 22. päeval
- 2. kuni 3. tsüklil: epkoritamab 48 mg 1., 8., 15. ja 22. päeval
- 4. kuni 9. tsüklil: epkoritamab 48 mg 1. ja 15. päeval
- 10. ja järgmised tsüklid: epkoritamab 48 mg 1. päeval

Patsiendid said epkoritamabi kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Demograafilised andmed ja algnäitajad on esitatud tabelis 10.

Tabel 10. DLBCL-iga patsientide demograafilised andmed ja ravielsed näitajad uuringus GCT3013-01

Omadused	(N = 139)
Vanus	
Mediaan, aastad (min, max)	66 (22; 83)
< 65 aastat, n (%)	66 (47)
65 kuni < 75 aastat, n (%)	44 (32)
≥ 75 aastat, n (%)	29 (21)
Mehed, n (%)	85 (61)
Rass n (%)	
Valge	84 (60)
Aasia	27 (19)
Muu	5 (4)
Ei ole teatatud	23 (17)
ECOG sooritusvõime staatus; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Haiguse staadium ^c esmasel diagnoosimisel, n (%)	
III	16 (12)

Omadused	(N = 139)
IV	86 (62)
Eelnevate lümfoomivastaste ravide arv	
Mediaan (min, max)	3 (2; 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
DLBCL-haiguse anamnees; n (%)	
De novo DLBCL	97 (70)
Indolentsest lümfoomist kujunenud DLBCL	40 (29)
FISH-analüüsi kesklabori kohta ^d , N = 88	
Topelt-/kolmekordne lümfoom, n (%)	12 (14)
Eelnev autoloogne HSCT	26 (19)
Eelnev ravi; n (%)	
Eelnev CAR-T	53 (38)
Esmane refraktaarne haigus ^a	82 (59)
Refraktaarne ≥ 2 eelneva järjestikuse lümfoomivastase ravi suhtes ^b	104 (75)
Refraktaarne viimase süsteemse antineoplastilise ravi suhtes ^b	114 (82)
Refraktaarne eelneva CD20-vastase ravi suhtes	117 (84)
Refraktaarne CAR-T-i suhtes	39 (28)
^a Patsient loetakse esmaselt refraktaarseks, kui patsient on refraktaarne esmase lümfoomivastase ravi suhtes. ^b Patsient loetakse refraktaarseks, kui patsiendil ilmneb haiguse progresseerumine ravi ajal või haiguse progresseerumine < 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Patsient loetakse retsidiiveerunuks, kui patsiendil oli haiguse retsidiiv ≥ 6 kuud pärast ravi lõppu. ^c Ann Arbori staadiumite järgi. ^d 88-lt DLBCL-iga patsiendilt võetud olemasolevatele uuringueelsetele diagnostilistele kasvajakoe lõikudele tehti kesklaboris <i>post hoc</i> FISH-analüüs.	

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine ravivastuse määr (*overall response rate*, ORR), mis määrati Lugano kriteeriumidega (2014) ja mida hindas sõltumatu hindamiskomisjon (*Independent Review Committee*, IRC). Järelkontrolli aja mediaan oli 15,7 kuud (vahemik: 0,3 kuni 23,5 kuud). Ekspositsiooni kestuse mediaan oli 4,1 kuud (vahemik: 0 kuni 23 kuud).

Tabel 11. Efektiivsusnäitajad uuringus GCT3013-01 DLBCL-iga^a patsientidel

Tulemusnäitaja IRC hinnang	Epkoritamab (N = 139)
ORR ^b , n (%)	86 (62)
(95% CI)	(53,3; 70)
CR ^b , n (%)	54 (39)
(95% CI)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95% CI)	(16,3; 30,9)
DOR ^b	
Mediaan (95% CI), kuud	15,5 (9,7; NR)
DOCR ^b	
Mediaan (95% CI), kuud	NR (12,0; NR)
TTR, mediaan (vahemik), kuud	1,4 (1; 8,4)
CI = usaldusvahemik; CR = täielik ravivastus; DOR = ravivastuse kestus; DOCR = täieliku ravivastuse kestus; IRC = sõltumatu hindamiskomisjon; ORR = üldine ravivastuse määr; PR = osaline ravivastus; TTR = aeg ravivastuseni ^a Määratletud Lugano kriteeriumidega (2014), mida hindab sõltumatu hindamiskomisjon (IRC)	

Tulemusnäitaja IRC hinnang	Epkoritamab (N = 139)
^b Hõlmas patsiente, kellel oli esmane Lugano PD või LYRIC-i IR ning hiljem PR/CR.	

Aja mediaan täieliku ravivastuseni (CR) oli 2,6 kuud (vahemik: 1,2 kuni 10,2 kuud).

Follikulaarne lümfoom

M20-638

Uuring M20-638 oli avatud, randomiseeritud, mitmekeskuseline uuring, milles hinnati epkoritamabi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga retsidiiveerunud või refraktaarse follikulaarse lümfoomiga (FL) patsientidel pärast ühte eelnevat raviskeemi. Patsiendid randomiseeriti saama epkoritamabi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga või ainult lenalidomiidi ja rituksimabi. Uuringusse kaasati patsiendid histoloogiliselt kinnitatud klassikalise FL-iga (varem 1. kuni 3a FL aste) staadiumis II, III või IV, kellel ei esinenud histoloogilise transformatsiooni tunnuseid agressiivseks lümfoomiks ja kellel oli CD20+ haigus viimase representatiivse patoloogiaraporti alusel vastavalt WHO klassifikatsiooni 5. väljaandele; retsidiiveerunud või refraktaarne haigus pärast vähemalt ühe eelneva antilümfoomse raviskeemi saamist, mis sisaldas anti-CD20 monoklonaalset antikeha kombinatsioonis keemiaraviga; *Eastern Cooperative Oncology Group*'i (ECOG) sooritusvõime skoor 0 kuni 2; dokumenteeritud refraktaarsuse puudumine lenalidomiidile; lenalidomiidiga ravi puudumine 12 kuu jooksul enne randomiseerimist; ning vajadus ravi alustamiseks uurija hinnangul sümptomite ja/või haiguskoormuse alusel (nt GELF-kriteeriumid).

Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli teadaolev kesknärvisüsteemi haaratus lümfoomi poolt, varasem allograft, teadaolev aktiivne infektsioon, teadaolev T-rakulise immuunsuse häire, kreatiniini kliirens < 50 ml/min,alaniini aminotransferaasi aktiivsus > 3 korda üle normi ülemise piiri ning kliiniliselt oluline kardiovaskulaarne haigus.

Patsiendid said epkoritamabi 28-päevaste tsüklitena kokku 12 tsüklit või kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni, olenevalt sellest, kumb tekib varem.

Soovitatud epkoritamabi 3-astmeline annuse järkjärgulise suurendamise skeem oli järgmine:

- 1. tsükel: epkoritamab 0,16 mg 1. päeval, 0,8 mg 8. päeval, 3 mg 15. päeval ja 48 mg 22. päeval
- 2. kuni 3. tsükel: epkoritamab 48 mg 1., 8., 15. ja 22. päeval
- 4. kuni 12. tsükel: epkoritamab 48 mg 1. päeval

Mõlemas ravirühmas manustati lenalidomiidi suukaudselt annuses 20 mg üks kord ööpäevas 1 kuni 21. päeval 12 tsükli jooksul, samal ajal kui rituksimabi manustati intravenoosselt annuses 375 mg/m² 1., 8., 15. ja 22. päeval 1. tsüklis, millele järgnes manustamine 1. päeval tsüklites 2 kuni 5.

Tabelis 12 esitatud lähtetaseme demograafilised ja haigusega seotud tunnused põhinevad ravikavatsuse (ITT) populatsioonil.

Tabel 12. Retsidiiveerunud või refraktaarse FL-iga patsientide demograafilised andmed ja raviaelsed näitajad uuringus M20-638

Näitajad	Epkoritamab + lenalidomiid ja rituksimab (N = 243)	Lenalidomiid ja rituksimab (N = 245)
Vanus		
Mediaan (vahemik)	60 (30, 84)	63 (24, 89)
Vanuseline jaotus, n (%)		
< 65 aastat	155 (64)	139 (57)
65 kuni < 75 aastat	68 (28)	71 (29)
≥ 75 aastat	20 (8)	35 (14)
Sugu, n (%)		

Mees	139 (57)	138 (56)
Rass, n (%)		
Valge	168 (71)	184 (76)
Aasia	63 (27)	54 (22)
Mustanahalane	6 (3)	2 (0,8)
Ameerika indiaanlane või Alaska põliselanik	0	1 (0,4)
Segarass	1 (0,4)	1 (0,4)
Ei ole teada	5	3
ECOG sooritusvõime staatus, n (%)		
0	166 (68)	170 (69)
1	72 (30)	68 (28)
2	5 (2)	7 (3)
Ann Arbori staadium, n (%)		
II	37 (15)	44 (18)
III	74 (31)	68 (28)
IV	132 (54)	133 (54)
Suure kasvajamassiga haigus ^a , n (%)	76 (32)	84 (35)
Ravieelse FLIPI skoor, n (%)		
0...1	63 (26)	56 (23)
2	79 (33)	76 (31)
3...5	100 (41)	113 (46)
Eelnevate raviskeemide arv		
Mediaan (min, max)	1 (1, 7)	1 (1, 6)
1, n (%)	145 (60)	141 (58)
2, n (%)	58 (24)	61 (25)
≥3, n (%)	40 (17)	43 (18)
Varasem SCT, n (%)	23 (10)	18 (7)
Refraktaarsus viimase raviskeemi suhtes, n (%)	84 (35)	82 (34)
Refraktaarsus nii CD20-vastase monoklonaalse antikeha kui ka alküüliva ravi suhtes, n (%)	91 (37)	91 (37)
POD24, n (%)	106 (44)	93 (38)
ECOG = <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; FLIPI = follikulaarse lümfoomi rahvusvaheline prognoostiline indeks; SCT = tüvirakkude siirdamine; POD24 = haiguse progresseerumine 24 kuu jooksul.		
^a Sõlmeline või ekstranodaalne > 6 cm.		

Efektiivsus määrati kahe esmase tulemusnäitaja alusel, milleks olid progresseerumisvaba elulemus (PFS) ja üldine ravivastuse määr (ORR), mis määrati Lugano 2014 kriteeriumide alusel sõltumatu hindamiskomisjoni (IRC) poolt. Täiendavateks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid täielik ravivastus (CR) ja üldine elumus (OS). Uuring M20-638 näitas statistiliselt olulist paranemist nii PFS-i kui ka ORR-i osas IRC hinnangu alusel epkoritamabi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga võrreldes ainult lenalidomiidi ja rituksimabiga. ITT-populatsioonis oli uuringu jälgimise mediaankestus patsientidel, kes randomiseeriti saama epkoritamabi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga, 14,8 kuud (vahemik: 0 kuni 31). Patsientidel, kes randomiseeriti saama ainult lenalidomiidi ja rituksimabi, oli see 14,6 kuud (vahemik: 0 kuni 30). Efektiivsuse tulemused on kokku võetud tabelis 13.

Tabel 13. Efektiivsusnäitajad uuringus M20-638 retsiveerunud või refraktaarse FL-iga patsientidel

Tulemusnäitaja ^a	Epkoritamab + lenalidomiid ja rituksimab	Lenalidomiid ja rituksimab
	(N = 243)	(N = 245)
PFS ^b		
Sündmuste arv, n (%)	23 (9)	75 (31)
Progresseerunud haigus	19 (83)	63 (84)
Surm	4 (17)	12 (16)
Mediaan (95% CI), kuudes	NR (21,9, NR)	11,2 (10,5, NR)
Riskitiheduste suhe ^c (95% CI)	0,21 (0,13; 0,33)	
p-väärtus ^d	< 0,0001	
ORR ^{b, e} , n (%)	111 (96)	94 (81)
(95% CI)	(90,2; 98,6)	(72,7; 87,7)
p-väärtus ^f	< 0,0001	
CRR ^b , n (%)	181 (74)	106 (43)
(95% CI)	(68,5; 79,8)	(37,0; 49,7)
p-väärtus ^f	< 0,0001	
OS		
Sündmuste arv, n (%)	10 (4,1)	25 (10,2)
Mediaan (95% CI), kuudes	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
HR (95% CI) ^g	0,38 (0,18; 0,80)	

PFS = progressioonivaba elulemus; CI = usaldusvahemik; NR = ei saavutatud; CRR = täielik ravivastuse määr; ORR = üldine ravivastuse määr; OS = üldine elumus

^a Määratletud Lugano kriteeriumide alusel PET-CT (2014) abil, hindas sõltumatu hindamiskomisjon (IRC).

^b PFS, ORR ja CRR näitasid statistilist paremust epkoritamabi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga saanud rühmas võrreldes lenalidomiidi ja rituksimabi rühmaga 10. jaanuari 2025 andmete seisuga, mille jälgimise mediaankestus oli 10,4 kuud.

^c Coxi proportsionaalsete riskide mudeli riskitiheduste suhe, stratifitseeritud haiguse anamneesi ja piirkonna järgi.

^d Log-rank testi p-väärtus (ühepoolne), stratifitseeritud haiguse anamneesi ja piirkonna järgi.

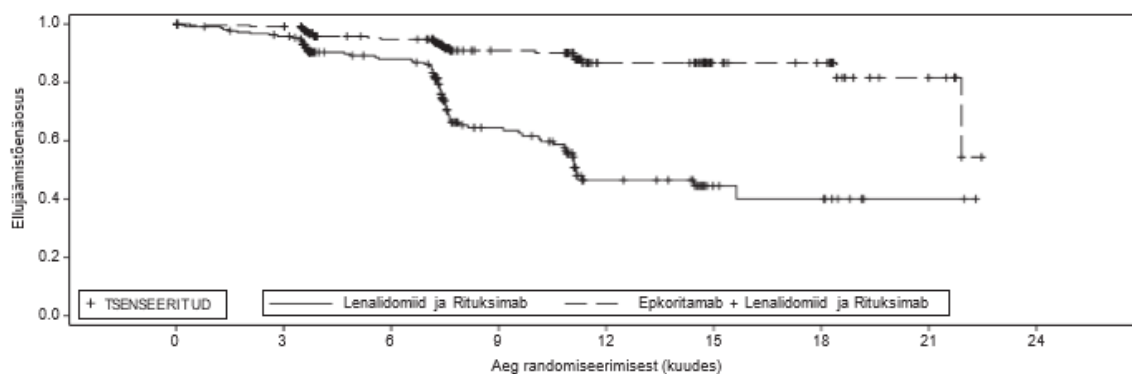
^e ORR on määratletud kui patsientide osakaal, kellel saavutati parim üldine ravivastus (BOR) CR või PR Lugano kriteeriumide alusel PET-CT (2014) abil; ORR-i testiti esimesel 232-l randomiseeritud patsiendil, 116 kummaski rühmas.

^f p-väärtus (ühepoolne) põhineb Cochran–Mantel–Haenszeli testil, stratifitseeritud haiguse anamneesi ja piirkonna järgi.

^gOS-i analüüs ei saavutanud 24. mai 2025 andmete seisuga statistilist olulisust ning seda testitakse uuesti hilisemal ajahetkel.

Kaplani–Meieri kõver PFS-i kohta, mis määrati Lugano 2014 kriteeriumide alusel IRC hinnangu järgi, on esitatud joonisel 1.

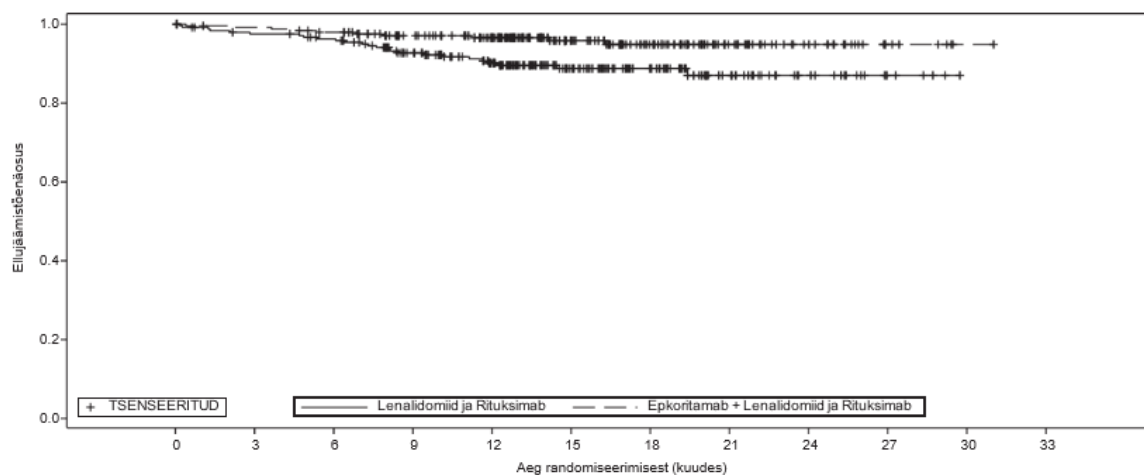
Joonis 1. Kaplani–Meieri kõver PFS-i kohta (ITT-populatsioon), uuring M20-638



Riskiga isikute arv									
Lenalidomiid ja Rituksimab	245	203	149	68	28	11	9	2	0
Epkoritamab + Lenalidomiid ja Rituksimab	243	224	182	103	57	29	24	8	0

Kaplani–Meieri kõver OS-i kohta on esitatud joonisel 2.

Joonis 2. Kaplani–Meieri kõver OS-i kohta (ITT-populatsioon), uuring M20-638



Riskiga isikute arv											
Lenalidomiid ja Rituksimab	245	233	226	198	162	102	70	34	17	5	0
Epkoritamab + Lenalidomiid ja Rituksimab	243	240	234	209	182	111	76	40	22	7	1

GCT3013-01

Uuring GCT3013-01 oli avatud, mitme kohordiga mitmekeskuseline ühe ravirühmaga uuring, kus hinnati epkoritamabi kasutamist monoterapiana retsidiveeruva või refraktaarse follikulaarse lümfoomiga patsientidel pärast kahte või enam süsteemset ravi. Uuring sisaldas annuse ülestiitrimise osa, laiendatud osa ja kolmeastmelise ülestiitrimisega annuse optimeerimise osa. Laiendatud osa hõlmas agressiivse mitte-Hodgkini lümfoomiga (aNHL) kohorti, indolentse mitte-Hodgkini lümfoomiga (iNHL) kohorti ja mantelrakulise lümfoomiga (MCL) kohorti. Follikulaarse lümfoomiga patsiendid kuulusid kesksesse iNHL-kohorti. Uuringusse kaasatud patsientidel pidi olema esindusliku patoloogiaaruande põhjal dokumenteeritud CD20+ küps B-rakuline kasvaja vastavalt WHO klassifikatsioonile 2016 või WHO klassifikatsioonile 2008, histoloogiliselt kinnitatud follikulaarne lümfoom I kuni IIIA staadiumis, mis oli esmasel diagnoosimisel ilma kliiniliste või patoloogiliste transformatsioonitunnusteta. Kõigil patsientidel oli pärast viimast eelnevat ravi retsidiveerunud või sellele refraktaarne haigus, mida oli eelnevalt ravitud vähemalt kahe süsteemse kasvavastase raviga, sealhulgas vähemalt ühe CD20-vastase monoklonaalset antikeha sisaldava ravimiga ja alküüliva aine või lenalidomiidiga. Uuringust jäeti välja kesknärvisüsteemi (KNS) haarava lümfoomiga patsiendid, eelnevalt allogeense HSCT-ga või soliidorgani siirdamisega ravitud, krooniliste infektsioonhaigustega, teadaoleva T-rakulise immuunsuse häirega patsiendid ja patsiendid, kellel oli kreatiniini kliirens alla 45 ml/min,alaniini aminotransferaasi aktiivsus > 3 korda üle normi ülempiiri ning südame väljutusfraktsioon alla 45%. Efektiivsust hinnati 128 patsiendil, kes olid saanud epkoritamabi

subkutaanselt (s.c.) 4-nädalaste ehk 28-päevaste tsüklitena. Epkoritamabi manustati monoteraapiana kaheastmelise annuse ülestiitrimise skeemi järgi järgmiselt:

- 1. tsükel: epkoritamab 0,16 mg 1. päeval, 0,8 mg 8. päeval, 48 mg 15. päeval ja 48 mg 22. päeval
- 2. kuni 3. tsükel: epkoritamab 48 mg 1., 8., 15. ja 22. päeval
- 4. kuni 9. tsükel: epkoritamab 48 mg 1. ja 15. päeval
- 10. ja järgmised tsüklid: epkoritamab 48 mg 1. päeval

Patsiendid said epkoritamabi kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

Alustatud tsüklite mediaanarv oli 8 ja 60% said 6 tsüklit.

Patientide demograafilised andmed ja algnäitajad on esitatud tabelis 14.

Tabel 14. Follikulaarse lümfoomiga patsientide demograafilised andmed ja ravieelsed näitajad uuringus GCT3013-01

Näitajad	(N = 128)
Vanus	
Mediaan, aastates (min, max)	65 (39, 84)
< 65 aastat, n (%)	61 (48)
65 kuni < 75 aastat, n (%)	50 (39)
≥ 75 aastat, n (%)	17 (13)
Mehed (%)	79 (62)
Rass, n (%)	
Valge	77 (60)
Aasia	7 (6)
Muu	2 (1,6)
Ei ole teada	42 (33)
ECOG sooritusvõime staatus; n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Eelnevate ravide arv, n (%)	
Mediaan (min, max)	3 (2, 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥ 4	40 (31)
Ann Arbori staadium; (%)	
Staadium III/IV	109 (85)
Ravieelne FLIPI, n (%)	
2	31 (24)
3...5	78 (61)
Suure kasvajamassiga haigus n (%)	33 (26)
Eelnev ravi; n (%)	
Autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine	24 (19)
Ravi kimäärset antigeenireseptorit (CAR) kandvate T-rakkudega	6 (5)
Ravi rituksimabi + lenalidomiidiga	27 (21)
PI3K inhibiitor	29 (23)
Haiguse progresseerumine 24 kuu jooksul pärast esimest süsteemset ravi	67 (52)

Näitajad	(N = 128)
Refraktaarsus:	
≥ 2 eelneva järjestikuse lümfoomivastase ravi suhtes	70 (55)
viimase süsteemse antineoplastilise ravi suhtes	88 (69)
eelneva CD20-vastase monoklonaalse antikeha suhtes	101 (79)
nii CD20-vastase monoklonaalse antikeha kui ka alküüüli ravi suhtes	90 (70)

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine ravivastuse määr (*overall response rate*, ORR), mis määrati Lugano kriteeriumidega (2014) ja mida hindas sõltumatu hindamiskomisjon (Independent Review Committee, IRC). Järelkontrolli mediaanne aeg ravivastuse kestuse suhtes oli 16,2 kuud. Efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 15.

Tabel 15. Efektiivsusnäitajad uuringus GCT3013-01 follikulaarse lümfoomiga patsientidel

Tulemusnäitaja^a IRC hinnang	Epkoritamab (N = 128)
ORR ^b , n (%)	106 (83)
(95% CI)	(75,1; 88,9)
CR ^b , n (%)	81 (63)
(95% CI)	(54,3; 71,6)
PR ^b , n (%)	25 (20)
(95% CI)	(13,1; 27,5)
DOR ^b	
Mediaan (95% CI), kuudes	21,4 (13,7; NR)
DOCR ^b	
Mediaan (95% CI), kuudes	NR (21,4; NR)
12 kuu hinnanguline näitaja, % (95% CI)	78,6 (67,3; 86,4)
TTR, mediaan (vahemik), kuudes	1,4 (1; 3)
CI = usaldusvahemik; CR = täielik ravivastus; DOR = ravivastuse kestus; DOCR = täieliku ravivastuse kestus; IRC = sõltumatu hindamiskomisjon; ORR = üldine ravivastuse määr; PFS = progressioonivaba elulemus; TTR = aeg ravivastuse tekkeni	
^a Määratletud Lugano kriteeriumidega (2014), hindas sõltumatu hindamiskomisjon (IRC)	
^b Hõlmas patsiente, kellel oli esmane Lugano PD või LYRIC-i IR ning hiljem PR/CR	

Aja mediaan täieliku ravivastuseni oli 1,5 kuud (vahemik: 1,2 kuni 11,1 kuud).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada epkoritamabiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta küpsete B-rakuliste pahaloomuliste kasvaja ravis pediaatriliste uuringute programmi alusel kinnitatud näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Tingimustega müügiluba

Ravimpreparaadil on tingimustega müügiluba. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Epkoritamab monoteerapiana

Populatsiooni farmakokineetikat pärast epkoritamabi subkutaanset manustamist kirjeldati kahekambrilise mudeli abil, mis hõlmab esimese astme subkutaanset imendumist ja ravimi sihtmärgiga seotud eliminatsiooni. Täheldati epkoritamabi mõõdukat kuni suurt farmakokineetilist varieeruvust, mida iseloomustab epkoritamabi FK parameetrite interindividuaalne varieeruvus (IIV) variatsioonikordajaga (CV) vahemikus 25,7% kuni 137,5%.

Uuringus GCT3013-01 LBCL-iga patsientidel individuaalselt hinnatud ekspositsiooni alusel, kasutades populatsiooni farmakokineetilist modelleerimist, on pärast epkoritamabi soovitatava kaheastmelise annuse ülestiitrimise skeemi järgi manustatud 48 mg s.c. annust epkoritamabi geomeetriline keskmine (% CV) C_{max} 10,8 µg/ml (41,7%) ja $AUC_{0...7d}$ 68,9 päeva*µg/ml (45,1%) iganädalase annustamisskeemi lõpus. C_{trough} 12. nädalal on 8,4 µg/ml (53,3%). Epkoritamabi geomeetriline keskmine (% CV) C_{max} on 7,52 µg/ml (41,1%) ja $AUC_{0...14d}$ 82,6 päeva*µg/ml (49,3%) iga kahe nädala järel annustamisskeemi lõpus. Iga kahe nädala järel skeemi korral on C_{trough} 4,1 µg/ml (73,9%). Epkoritamabi geomeetriline keskmine (% CV) C_{max} on 4,76 µg/ml (51,6%) ja $AUC_{0...28d}$ 74,3 päeva*µg/ml (69,5%) tasakaaluseisundis iga nelja nädala järel annustamisskeemi kestel. Iga nelja nädala järel skeemi korral on C_{trough} 1,2 µg/ml (130%).

Epkoritamabi ekspositsiooniparameetrid follikulaarse lümfoomiga patsientidel olid kooskõlas ekspositsiooniparameetritega, mida täheldati LBCL-iga patsientidel. Follikulaarse lümfoomiga osalejatel, kes said ravi kolmeastmelise annuse ülestiitrimise skeemi järgi ja kaheastmelise annuse ülestiitrimise skeemi järgi, olid epkoritamabi ekspositsiooni väärtused sarnased, välja arvatud kolmeastmelise annuse ülestiitrimise skeemi korral eeldatavad ajutised väiksemad minimaalsed kontsentratsioonid 1. tsükli 15. päeval pärast teist vaheannust (3 mg) võrreldes kaheastmelise annuse ülestiitrimise skeemi järgi manustatud esimese 48 mg täisannuse järgsete väärtustega.

Imendumine

LBCL-iga patsientidel, kes said 48 mg täisannuse, saabus maksimaalne kontsentratsioon (T_{max}) ligikaudu 3...4 päeva jooksul.

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetilise modelleerimise põhjal on geomeetriline keskmine (% CV) tsentraalne jaotusruumala 8,27 l (27,5%) ja tasakaaluseisundi näiv jaotusruumala on 25,6 l (81,8%).

Biotransformatsioon

Epkoritamabi metaboolset rada ei ole otseselt uuritud. Sarnaselt teiste terapeutiliste valkudega laguneb epkoritamab kataboolsete radade kaudu eeldatavasti väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks.

Eritumine

Epkoritamab läbib eeldatavasti küllastuva sihtmärgi vahendusel toimuva kliirensi. Geomeetriline keskmine (% CV) kliirens (l/ööpäevas) on 0,441 (27,8%). Epkoritamabi poolväärtusaeg sõltub kontsentratsioonist. Populatsiooni farmakokineetilisest mudelist tuletatud geomeetriline keskmine poolväärtusaeg epkoritamabi täisannuse (48 mg) puhul oli 22...25 päeva, sõltuvalt annustamise sagedusest.

Epkoritamab kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga

Epkoritamabi manustamisel kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi epkoritamabi farmakokineetikas (1. tsükli AUC ja 1. kuni 3. tsükli C_{avg} geomeetrilise keskmise erinevus vastavalt 2% ja 23,7%) võrreldes epkoritamabi manustamisega monoteerapiana.

Patsientide erirühmad

Kliiniliselt olulisi toimeid epkoritamabi farmakokineetikale (1. tsükli AUC ligikaudu 36% piires) ei täheldatud vanuse (20 kuni 89 aastat), soo või rassi/etnilise kuuluvuse (valge, asiaat ja muu), kerge kuni mõõduka neerukahjustuse (kreatiniini kliirens $CL_{Cr} \geq 30$ ml/min kuni $CL_{Cr} < 90$ ml/min) ja kerge maksakahjustuse (üldbilirubiin $\leq$ ULN ja ASAT $>$ ULN või üldbilirubiin 1 kuni 1,5 korda ULN ja mis tahes ASAT) põhjal pärast kehamassi erinevuste arvesse võtmist. Raske kuni lõppstaadiumis neeruhaigusega ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) või raske maksakahjustusega (üldbilirubiin $>$ 3 korda ULN ja mis tahes ASAT) patsiente ei ole uuritud. Mõõduka maksakahjustuse kohta on väga vähe andmeid (üldbilirubiin $>$ 1,5 kuni 3 korda ULN ja mis tahes ASAT, $N = 1$). Seetõttu on neis rühmades epkoritamabi farmakokineetika teadmata.

Nagu teistegi terapeutiliste valkude puhul, on ka kehakaalul (39 kuni 172 kg) statistiliselt oluline mõju epkoritamabi farmakokineetikale. Ekspositsiooni-ravivastuse analüüsi ja kliiniliste andmete põhjal, võttes arvesse ekspositsioone patsientidel, kellel on kas väike kehakaal (nt 46 kg) või suur kehakaal (nt 105 kg), ja kehakaalukategooriate lõikes (< 65 kg, $65 \dots < 85$, ≥ 85) ei ole mõju ekspositsioonidele kliiniliselt oluline.

Lapsed

Epkoritamabi farmakokineetika lastel ei ole kindlaks tehtud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomade farmakoloogia ja/või toksikoloogia

Epkoritamabiga ei ole loomadel reproduktiooni- ega arengutoksilisuse uuringuid läbi viidud. Makaakidel täheldati üldiselt epkoritamabi farmakoloogilise toimemehhanismiga kooskõlas olevaid toimeid. Need leiud hõlmasid annusega seotud kõrvaltoimeid (sh oksendamine, aktiivsuse langus ja suurem suurve annuste korral) ja tsütokiini vabanemist, pöörduvaid hematoloogilisi muutusi, pöörduvat B-rakkude arvu vähenemist perifeerses veres ja pöörduvat lümfirakkude vähenemist sekundaarsetes lümfikudedes.

Mutageensus

Epkoritamabiga ei ole mutageensuse uuringuid läbi viidud.

Kartsinogeensus

Epkoritamabiga ei ole kartsinogeensuse uuringuid läbi viidud.

Fertiilsuse kahjustus

Epkoritamabiga ei ole fertiilsuse loomkatseid läbi viidud, kuid 5-nädalase intravenoosse üldise toksilisuse uuringus ei põhjustanud epkoritamab isaste või emaste makaakide reproduktiivorganites toksikoloogilisi muutusi annustes kuni 1 mg/kg/nädalas. Suurte annuste manustamisel makaakidele oli AUC ekspositsioon (aja keskmine 7 päeva jooksul) sarnane soovitatavat annust saavatel patsientidel ($AUC_{0 \dots 7d}$) täheldatuga.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaattriühdraat
Äädikhape
Sorbitool (E420)
Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimite ja/või lahjendustega segada, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

2 aastat.

Lahjendatud või ettevalmistatud epkoritamab

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, sh kuni 12 tunni jooksul toatemperatuuril (20 °C...25 °C).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Minimeerige kokkupuudet päevavalgusega. Laske epkoritamabi lahusel enne manustamist toatemperatuurini soojeneda. Kasutamata epkoritamabi lahus visatakse ära pärast lubatud säilitusaega.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ja transportida külmas (2 °C kuni 8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist / esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasviaal, millel on fluoropolümeeriga kaetud kontaktpinnaga bromobutüülkummist punnkork, mis on kinnitatud alumiiniumümbrisega ja kaetud helesinise eemaldatava plastkattega ning mis sisaldab 4 mg epkoritamabi 0,8 ml süstelahuses.

Igas karbis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Epkoritamabi ettevalmistamine

Enne epkoritamabi ettevalmistamist tuleb kogu see lõik hoolikalt läbi lugeda. **Mõningaid epkoritamabi annuseid** (algannus (0,16 mg) ja vaheannus (0,8 mg)) tuleb enne manustamist **lahjendada**. Epkoritamabi võib lahjendada kahel eri viisil – kas viaali või süstla abil. Järgida tuleb kõiki alltoodud juhiseid, sest väära ettevalmistamise korral võidakse saada vale annus.

Epkoritamabi peab ette valmistama ja subkutaanse süstena manustama tervishoiutöötaja. Iga epkoritamabi viaal on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Iga viaal on ületäidetud mahus, mis võimaldab viaalist võtta märgistusel näidatud koguse.

Epkoritamabi manustatakse 28-päevaste tsüklite jooksul, järgides lõigus 4.2 toodud annustamisskeemi.

Epkoritamabi tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida osakeste ja värvuse muutuste suhtes. Süstelahus peab olema värvitu kuni kollakas lahus. Lahust ei tohi kasutada, kui selle värvus on muutunud, see on hägune või sisaldab võõrosakesi.

Epkoritamabi ettevalmistamisel tuleb kasutada aseptilist tehnikat. Lahjendatud lahuse filtreerimine ei ole vajalik.

Lahjendatud epkoritamabi ettevalmistamine tühja steriilse viaali abil

0,16 mg algannuse ettevalmistamise juhised – tuleb teha 2 lahjendust – tühja steriilse viaali abil

Kasutage iga ülekandesammu jaoks uut, sobiva suurusega süstalt, viaali ja nõela.

1) Valmistage epkoritamabi viaal ette - Võtke külmkapist üks helesinise kattega 4 mg/0,8 ml epkoritamabi viaal. - Laske viaalil toatemperatuurini soojeneda (mitte kauem kui 1 tund). - Pöörake epkoritamabi viaali õrnalt. ÄRGE viaali keerutage ega tugevalt loksutage.
2) Tehke esimene lahjendus - Märgistage sobiva suurusega tühi viaal kui „lahjendus A“. - Lisage 0,8 ml epkoritamabi viaali „lahjendus A“. - Lisage 4,2 ml steriilset 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi süstelahust viaali „lahjendus A“. Esialgne lahjendatud lahus sisaldab epkoritamabi 0,8 mg/ml. - Pöörake viaali „lahjendus A“ õrnalt 30...45 sekundit.
3) Tehke teine lahjendus - Märgistage sobiva suurusega tühi viaal kui „lahjendus B“. - Lisage 2 ml lahust viaalist „lahjendus A“ viaali „lahjendus B“. Viaal „lahjendus A“ ei ole enam vajalik ja see tuleb ära visata. - Lisage 8 ml steriilset 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi süstelahust viaali „lahjendus B“, et saavutada lõplik kontsentratsioon 0,16 mg/ml. - Pöörake viaali „lahjendus B“ õrnalt 30...45 sekundit.
4) Tõmmake annus süstlasse Tõmmake viaalist „ lahjendus B “ süstlasse 1 ml lahjendatud epkoritamabi lahust . Viaal „ lahjendus B “ ei ole enam vajalik ja see tuleb ära visata.
5) Sildistage süstal Sildistage süstal, märkides sildile ravimi nime, annuse tugevuse (0,16 mg), kuupäeva ja kellaaja. Lahjendatud epkoritamabi säilitamise kohta vt lõik 6.3.
6) Visake viaal ja kasutamata jäänud epkoritamab ära kohalike nõuete kohaselt.

0,8 mg vaheannuse ettevalmistamise juhised – tuleb teha 1 lahjendus – tühja steriilse viaali abil

Kasutage iga ülekandesammu jaoks uut, sobiva suurusega süstalt, viaali ja nõela.

1) Valmistage epkoritamabi viaal ette - Võtke külmkapist üks helesinise kattega 4 mg/0,8 ml epkoritamabi viaal. - Laske viaalil toatemperatuurini soojeneda (mitte kauem kui 1 tund). - Segage epkoritamabi viaali õrnalt. ÄRGE viaali keerutage ega tugevalt loksutage.
--

2) Lahjendage
a) Märgistage sobiva suurusega tühi viaal kui „lahjendus A“. b) Lisage 0,8 ml epkoritamabi viaali „lahjendus A“. c) Lisage 4,2 ml steriilset 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi süstelahust viaali „lahjendus A“, et saavutada lõplik kontsentratsioon 0,8 mg/ml. d) Pöörake viaali „lahjendus A“ õrnalt 30...45 sekundit.
3) Tõmmake annus süstlasse
Tõmmake viaalist „ lahjendus A “ süstlasse 1 ml lahjendatud epkoritamabi lahust . Viaal „ lahjendus A “ ei ole enam vajalik ja see tuleb ära visata.
4) Sildistage süstal
Sildistage süstal, märkides sildile ravimi nime, annuse tugevuse (0,8 mg), kuupäeva ja kellaaja. Lahjendatud epkoritamabi säilitamine vt lõik 6.3.
5) Visake viaal ja kasutamata jäänud epkoritamab ära kohalike nõuete kohaselt.

Lahjendatud epkoritamabi ettevalmistamine steriilse süstla abil

0,16 mg algannuse ettevalmistamise juhised - tuleb teha 2 lahjendust – steriilse süstla abil

Kasutage iga ülekandesammu jaoks sobiva suurusega süstalt ja nõela.

1) Valmistage epkoritamabi viaal ette
a. Võtke külmkapist üks helesinise kattega 4 mg/0,8 ml epkoritamabi viaal. b. Laske viaalil toatemperatuurini soojeneda (mitte kauem kui 1 tund). c. Keerutage epkoritamabi viaali õrnalt. ÄRGE viaali tugevalt keerutage ega loksutage.
2) Tehke esimene lahjendus
a. Märgistage sobiva suurusega süstal kui „lahjendus A“. b. Tõmmake 4,2 ml steriilset 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi lahust süstlasse „lahjendus A“. Tõmmake süstlasse ligikaudu 0,2 ml õhku. c. Tõmmake uude süstlasse märgistusega „süstal 1“ 0,8 ml epkoritamabi. d. Ühendage kaks süstalt ja suruge 0,8 ml epkoritamabi süstlasse „lahjendus A“. Algselt lahjendatud lahus sisaldab epkoritamabi 0,8 mg/ml. e. Segage ettevaatlikult, pöörates ühendatud süstlaid 5 korda 180 kraadi. f. Lahutage süstlad ja visake „süstal 1“ ära.
3) Tehke teine lahjendus
a. Märgistage sobiva suurusega süstal kui „lahjendus B“. b. Tõmmake 8 ml steriilset 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi lahust süstlasse „lahjendus B“. Tõmmake süstlasse ligikaudu 0,2 ml õhku. c. Märgistage teine sobiva suurusega süstal kui „süstal 2“. d. Ühendage süstal 2 süstlaga lahjendus A ja kandke 2 ml lahust süstlasse 2. Süstalt lahjendus A ei ole enam vaja ja see tuleb ära visata. e. Ühendage süstal 2 süstlaga lahjendus B ja suruge 2 ml lahust süstlasse lahjendus B, et saada lõplik kontsentratsioon 0,16 mg/ml. f. Segage ettevaatlikult, pöörates ühendatud süstlaid 5 korda 180 kraadi. g. Lahutage süstlad ja visake süstal 2 ära.
4) Tõmmake annus süstlasse

Ühendage uus süstal ja tõmmake 1 ml lahjendatud epkoritamabi süstlast lahjendus B uude süstlasse. Süstalt lahjendus B ei ole enam vaja ja see tuleb ära visata.
5) Sildistage süstal Sildistage süstal, märkides sildile ravimi nime, annuse tugevuse (0,16 mg), kuupäeva ja kellaaja.
6) Visake viaal ja kasutamata jäänud epkoritamab ära kohalike nõuete kohaselt.

0,8 mg vaheannuse ettevalmistamise juhised - tuleb teha 1 lahjendus – steriilse süstla abil

Kasutage iga ülekandesammu jaoks sobiva suurusega süstalt ja nõela.

1) Valmistage epkoritamabi viaal ette a. Võtke külmkapist üks helesinise kattega 4 mg/0,8 ml epkoritamabi viaal. b. Laske viaalil toatemperatuurini soojeneda (mitte kauem kui 1 tund). c. Keerutage epkoritamabi viaali õrnalt. ÄRGE viaali tugevalt keerutage ega loksutage.
2) Tehke lahjendus a. Märgistage sobiva suurusega süstal kui „ lahjendus A “. b. Tõmmake 4,2 ml steriilset 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi lahust süstlasse „ lahjendus A “. Tõmmake süstlasse ligikaudu 0,2 ml õhku. c. Tõmmake uude süstlasse märgistusega „ süstal 1 “ 0,8 ml epkoritamabi . d. Ühendage kaks süstalt ja suruge 0,8 ml epkoritamabi süstlasse „ lahjendus A “, et saada lõplik kontsentratsioon 0,8 mg/ml. e. Segage ettevaatlikult, pöörates ühendatud süstlaid 5 korda 180 kraadi. f. Lahutage süstlad ja visake süstal 1 ära.
3) Tõmmake annus süstlasse Ühendage uus süstal ja tõmmake 1 ml lahjendatud epkoritamabi süstlast lahjendus A uude süstlasse. Süstalt lahjendus A ei ole enam vaja ja see tuleb ära visata.
4) Sildistage süstal Sildistage süstal, märkides sildile ravimi nime, annuse tugevuse (0,8 mg), kuupäeva ja kellaaja.
5) Visake viaal ja kasutamata jäänud epkoritamab ära kohalike nõuete kohaselt.

Epkoritamabi 3 mg annuse ettevalmistamine

3 mg teise vaheannuse ettevalmistamise juhised – lahjendamine ei ole vajalik

Epkoritamabi 3 mg annus on vajalik ainult follikulaarse lümfoomiga patsientidele (vt lõik 4.2).

1) Valmistage epkoritamabi viaal ette a) Võtke külmkapist üks helesinise kattega 4 mg/0,8 ml epkoritamabi viaal. b) Laske viaalil toatemperatuurini soojeneda (mitte kauem kui 1 tund). c) Pöörake epkoritamabi viaali õrnalt. ÄRGE viaali keerutage ega tugevalt loksutage.
2) Tõmmake annus süstlasse Tõmmake süstlasse 0,6 ml epkoritamabi .
3) Sildistage süstal

Sildistage süstal, märkides sildile ravimi nime, annuse tugevuse (3 mg), kuupäeva ja kellaaja. Ettevalmistatud epkoritamabi säilitamine vt lõik 6.3.

4) Visake viaal ja kasutamata jäänud epkoritamab ära kohalike nõuete kohaselt.
--

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1759/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. september 2023
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17. juuli 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu/en>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tepkinly 48 mg süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 0,8 ml viaal sisaldab 48 mg epkoritamabi kontsentratsiooniga 60 mg/ml.

Iga viaal on ületäidetud mahus, mis võimaldab viaalist võtta märgistusel näidatud koguse.

Epkoritamab on humaniseeritud immunoglobuliin G1 (IgG1)-bispetsiifiline CD3 ja CD20 antigeenide vastane antikeha, mida toodetakse Hiina hamstri munasarja (CHO) rakkudes rekombinantse DNA-tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks Tepkinly viaal sisaldab 28,8 mg sorbitooli ja 0,42 mg polüsorbaati 80. Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik)

Värvitu kuni kollakas lahus, pH 5,5 ja osmolaalsus ligikaudu 211 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tepkinly on näidustatud monoterapiiana retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomi raviks täiskasvanud patsientidel pärast kahte või enam süsteemset ravi.

Tepkinly kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga on näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse follikulaarse lümfoomi raviks täiskasvanud patsientidel.

Tepkinly on näidustatud monoterapiiana retsidiveerunud või refraktaarse follikulaarse lümfoomi raviks täiskasvanud patsientidel pärast kahte või enam süsteemset ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Tepkinlyt tohib manustada ainult vähivastase ravi kasutamisele spetsialiseerunud tervishoiutöötaja järelevalve all. Enne epkoritamabi manustamist 1. tsüklis peab tsütokiinide vabanemise sündroomi (*cytokine release syndrome*, CRS) korral kasutamiseks olema kättesaadav vähemalt üks annus totalsilizumabi. 8 tunni jooksul pärast eelmise totalsilizumabi annuse manustamist peab olema kättesaadav ka totalsilizumabi lisaannus.

Annustamine

Soovitav premedikatsioon ja annustamisskeem

Tepkinly monoteraapiana

Tepkinly tuleb manustada järgmise annuse ülestiitrimise skeemi järgi 28-päevaste tsüklitena, nagu on kirjeldatud tabelis 1 (difuusse B-suurrakklümfoomiga patsientide puhul) ja tabelis 2 (follikulaarse lümfoomiga patsientide puhul).

Tabel 1. Tepkinly annuse kaheastmeline ülestiitrimise skeem difuusse B-suurrakklümfoomiga patsientidele

Annustamisskeem	Ravitsükkel	Päevad	Epkoritamabi annus (mg) ^a
Iga nädal	1. tsükkel	1	0,16 mg (1. tiitrimisannus)
		8	0,8 mg (2. tiitrimisannus)
		15	48 mg (esimene täisannus)
		22	48 mg
Iga nädal	2. kuni 3. tsükkel	1, 8, 15, 22	48 mg
Iga kahe nädala järel	4. kuni 9. tsükkel	1, 15	48 mg
Iga nelja nädala järel	10. ja järgmised tsüklid	1	48 mg

^a 0,16 mg on algannus, 0,8 mg on vaheannus ja 48 mg on täisannus.

Tabel 2. Tepkinly annuse kolmeastmeline ülestiitrimise skeem follikulaarse lümfoomiga patsientidele

Annustamisskeem	Ravitsükkel	Päevad	Epkoritamabi annus (mg) ^a
Iga nädal	1. tsükkel	1	0,16 mg (1. tiitrimisannus)
		8	0,8 mg (2. tiitrimisannus)
		15	3 mg (3. tiitrimisannus)
		22	48 mg (esimene täisannus)
Iga nädal	2. kuni 3. tsükkel	1, 8, 15, 22	48 mg
Iga kahe nädala järel	4. kuni 9. tsükkel	1, 15	48 mg
Iga nelja nädala järel	10. ja järgmised tsüklid	1	48 mg

^a 0,16 mg on algannus, 0,8 mg on vaheannus, 3 mg on teine vaheannus ja 48 mg on täisannus.

Tepkinlyt peab manustama kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuseni.

Tepkinly kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga

Tepkinlyt tuleb manustada 28-päevaste tsüklitena kokku 12 tsüklit või kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni, olenevalt sellest, kumb tekib varem.

Tabel 3. Tepkinly 3-astmeline annuse järkjärgulise suurendamise skeem kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga follikulaarse lümfoomiga patsientidel

Annustamisskeem	Ravitsükkel	Päevad	Epkoritamabi annus (mg)
Iga nädal	1. tsükkel	1	0,16 mg (1. tiitrimisannus)
		8	0,8 mg (2. tiitrimisannus)

		15	3 mg (3. tiitrimisannus)
		22	48 mg (esimene täisannus)
	2. ja 3. tsüklitel	1, 8, 15, and 22	48 mg
Iga nelja nädala järel	4. kuni 12. tsüklitel	1	48 mg

Tepkinlyt tuleb manustada kombinatsioonis lenalidomiidiga annuses 20 mg suukaudselt üks kord ööpäevas (1. päevast kuni 21. päevani) tsüklites 1 kuni 12 ning rituksimabiga annuses 375 mg/m² intravenoosselt iganädalaselt 1. tsükli (1., 8., 15. ja 22. päeval) ja iga 4 nädala järel tsüklites 2 kuni 5 (1. päeval).

Lisateavet vt lenalidomiidi ja rituksimabi ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Premedikatsioon ja profülaktika

Soovitatava premedikatsiooni üksikasjad tsütokiinide vabanemise sündroomi (*cytokine release syndrome*, CRS) korral on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. Epkoritamabi premedikatsioon

Tsüklitel	Premedikatsiooni vajav patsient	Premedikatsioon	Manustamine
1. tsüklitel	Kõik patsiendid	Deksametasoon (15 mg suukaudselt või intravenoosselt) või prednisoloon (100 mg suukaudselt või intravenoosselt) või samaväärne Deksametasoon on eelistatav kortikosteroid CRS-i profülaktikaks^c	30...120 minutit enne iganädalast epkoritamabi manustamist - Ja kolm päeva järjest pärast iganädalast epkoritamabi manustamist 1. tsükli käigus
		- Difenhüdramiin (50 mg suukaudselt või intravenoosselt) või samaväärne - Paratsetamool (650 kuni 1000 mg suukaudselt)	30...120 minutit enne iganädalast epkoritamabi manustamist
2. ja järgmised tsüklid	Patsiendid, kellel esines varasema annusega 2. või 3. astme ^b CRS	Deksametasoon (15 mg suukaudselt või intravenoosselt) või prednisoloon (100 mg suukaudselt või intravenoosselt) või samaväärne Deksametasoon on eelistatav kortikosteroid CRS-i profülaktikaks^c	30...120 minutit enne järgmist epkoritamabi manustamist pärast 2. või 3. astme^b CRS-i sündmust - Ja kolm päeva järjest pärast järgmist epkoritamabi manustamist, kuni epkoritamabi manustatakse ilma hilisema mis tahesastme CRS-ita.

^aKombinatsioonravis kasutatav premedikatsioon võib raviarsti otsusel toimida epkoritamabi premedikatsioonina, tingimusel et manustatud annused on vähemalt samaväärsed.

^bKui patsiendil tekib 4. astme CRS, lõpetatakse ravi epkoritamabiga jäädavalt.

^cOptimeerimisuuringu GCT3013-01 andmete järgi

Lisateavet vastavate premedikatsioonisoovituste kohta vt lenalidomiidi ja rituksimabi ravimite omaduste kokkuvõtetest.

Pneumocystis jirovecii pneumoonia (PCP) ja herpesviiruse infektsioonide vastane profülaktika on epkoritamabiga ravi puhul tungivalt soovitatav.

Tepkinlyt tuleb manustada piisavalt hüdreeritud patsientidele.

Kõigil patsientidel on 1. tsükli jooksul rangelt soovitatav pidada kinni järgmistest vedelikurežiimi juhistest, kui see ei ole meditsiiniliselt vastunäidustatud:

- iga kord enne epkoritamabi manustamist tuleb 24 tunni jooksul tarbida 2...3 l vedelikku
- iga kord enne epkoritamabi manustamist ei tohi 24 tunni jooksul võtta vererõhku alandavaid ravimeid
- epkoritamabi manustamise päeval tuleb enne ravimiannust manustada intravenoosselt 500 ml isotoonilist vedelikku; JA
- iga kord pärast epkoritamabi manustamist tuleb 24 tunni jooksul tarbida 2...3 l vedelikku.

Nende patsientide puhul, kellel on suurenenud risk kliinilise tuumori lüüsi sündroomi (*clinical tumour lysis syndrome*, CTLS) tekkeks, soovatakse kasutada hüdratsiooni ja profülaktilist ravi kusi happesisaldust vähendava ainega.

Pärast epkoritamabi manustamist tuleb patsiente jälgida CRS-i ja/või immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) nähtude ja sümptomite suhtes ning ravida kehtivate ravijuhendite järgi. Patsientidele tuleb rääkida CRS-i ja ICANS-iga seotud nähtudest ja sümptomitest ning vajadusest otsida kohe arstiabi, kui neil tekivad mis tahes hetkel nähud või sümptomid (vt lõik 4.4).

Annuse muutmine ja kõrvaltoimete haldamine

Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS)

Epkoritamabiga ravitavatel patsientidel võib tekkida CRS.

Hinnake ja ravige teisi palaviku, hüpoksia ja hüpotensiooni põhjuseid. CRS-i kahtlusel ravige seda tabelis 5 esitatud soovituste kohaselt. Patsiente, kellel tekib CRS, tuleb järgmise plaanilise epkoritamabi manustamise ajal sagedamini jälgida.

Tabel 5. Juhised CRS-i astmete hindamiseks ja raviks

Aste ^a	Soovitatav ravi	Epkoritamabi annuse muutmine ^b
1. aste • Palavik (temperatuur ≥ 38 °C)	Tehke toetavat ravi, näiteks manustage palavikualandajaid ja intravenoosselt vedelikke Võib alustada deksametasooniga ^b Kõrge ea, suure kasvajakoomuse, tsirkuleerivate kasvajakude, palavikualandajatele mittereageeriva palaviku korral • kaaluda tuleb tsütokiinidevastast ravi totalsilizumabiga^d	Katkestage epkoritamabi manustamine kuni CRS-i möödumiseni

Aste ^a	Soovitav ravi	Epkoritamabi annuse muutmine ^h
	Kui 24 tunni möödudes paranemist ei esine, kaaluda totalsilizumabi manustamist^d ICANS-iga samal ajal esineva CRS-i kohta vt tabel 6	
2. aste • Palavik (temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$) ja • hüpotensioon, mis ei vaja vasopressoreid ja/või • hüpoksia, mis nõuab väikese pealevooluga hapniku manustamist^e ninakanüüliga või vabavooluna	Tehke toetavat ravi, näiteks manustage palavikualandajaid ja intravenoosselt vedelikke Kaaluda tuleb deksametasooni^b kasutamist Soovitav on tsütokiinidevastane ravi totalsilizumabiga^d Kui CRS on deksametasooni ja totalsilizumabi suhtes refraktaarne: • kuni kliinilise paranemiseni tuleb manustada teisi immunosupressante^g ja metüülprednisolooni 1000 mg ööpäevas intravenoosselt ICANS-iga samal ajal esineva CRS-i kohta vt tabel 6	Katkestage epkoritamabi manustamine kuni CRS-i möödumiseni
3. aste • Palavik (temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$) ja • Hüpotensioon, mis vajab vasopressorit koos vasopressiiniga või ilma ja/või • Hüpoksia, mis nõuab suure pealevooluga hapniku^f manustamist ninakanüüli, näomaski, reservuaariga näomaski või Venturi maski abil	Tehke toetavat ravi, näiteks manustage palavikualandajaid ja intravenoosselt vedelikke Manustada tuleb deksametasooni^c Soovitav on tsütokiinidevastane ravi totalsilizumabiga^d Kui CRS on deksametasooni ja totalsilizumabi suhtes refraktaarne: • kuni kliinilise paranemiseni tuleb manustada teisi immunosupressante^g ja metüülprednisolooni 1000 mg ööpäevas intravenoosselt ICANS-iga samal ajal esineva CRS-i kohta vt tabel 6	Katkestage epkoritamabi manustamine kuni CRS-i möödumiseni Juhul kui 3. astme CRS kestab üle 72 tunni, tuleb epkoritamabi manustamine lõpetada Kui patsiendil on rohkem kui 2 eraldi juhul tekkinud 3. astme CRS, isegi kui iga juht laheneb 2. astmeni 72 tunni jooksul, tuleb epkoritamabi manustamine lõpetada
4. aste • Palavik (temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$) ja	Tehke toetavat ravi, näiteks manustage palavikualandajaid ja intravenoosselt vedelikke Manustada tuleb deksametasooni^c Soovitav on tsütokiinidevastane ravi totalsilizumabiga^d	Lõpetage epkoritamabi manustamine jäädavalt

Aste ^a	Soovitav ravi	Epkoritamabi annuse muutmine ^h
Hüpotensioon, mille raviks on vaja kasutada ≥ 2 vasopressorit (v.a vasopressiin) ja/või Hüpoksia, mille raviks on vajalik positiivse rõhuga ventileerimine (nt CPAP, BiPAP, intubatsioon ja mehaaniline ventilatsioon)	Kui CRS on deksametasooni ja totsilizumabi suhtes refraktaarne: kuni kliinilise paranemiseni tuleb manustada teisi immunosupressante^g ja metüülprednisolooni 1000 mg ööpäevas intravenoosselt ICANS-iga samal ajal esineva CRS-i kohta vt tabel 6	

^aCRS, mis klassifitseeritakse ASTCT konsensuskriteeriumide alusel
^bManustada 10...20 mg deksametasooni ööpäevas (või samaväärset)
^cManustada 10...20 mg deksametasooni intravenoosselt iga 6 tunni järel
^dTotsilizumab 8 mg/kg intravenoosselt 1 tunni jooksul (mitte üle 800 mg annuse kohta). Korraldage totsilizumabi ravi vajaduse järgi vähemalt 8 tunni möödudes. Maksimaalselt 2 annust 24-tunnise perioodi jooksul
^eVäikese pealevooluga hapnikuks loetakse hapnikku, mida manustatakse < 6 l/min
^fSuure pealevooluga hapnik on hapnik, mida manustatakse ≥ 6 l/min
^gRiegler, L. jt (2019)
^h Kui epkoritamabi manustatakse kombinatsioonravis retsidiveerunud või refraktaarse FL-i korral, kaaluda lenalidomiidi manustamise ajutist katkestamist kuni reaktsiooni taandumiseni

Immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (ICANS)

Patsiente tuleb jälgida ICANS-i nähtude ja sümptomite suhtes. Välistada tuleb muud neuroloogiliste sümptomite põhjused. ICANS-i kahtluse korral ravige seda tabelis 6 esitatud soovitude kohaselt.

Tabel 6. ICANS-i liigitus- ja haldamisjuhised

Aste ^a	Soovitav ravi	Epkoritamabi annuse muutmine ^g
1. aste^a ICE skoor^b 7...9^a või vähenenud teadvusetase^a: ärkab spontaanselt	Ravi deksametasooniga^c Kaaluge mittesedatiivseid krambivastaseid ravimeid (nt levetiratsetaam) kuni ICANS-i lahenemiseni Samaaegselt CRS-i ei ole: - tsütokiinidevastane ravi ei ole soovitatav Samaaegse CRS-iga ICANS-i puhul: - ravi deksametasooniga^c - võimalusel valige totsilizumabi asemel teine immunosupressant^d	Katkestage epkoritamabi manustamine kuni kõrvaltoime lahenemiseni
2. aste^a ICE skoor^b 3...6 või vähenenud teadvusetase^a: ärkab hääle peale	Ravi deksametasooniga^e Kaaluge mittesedatiivseid krambivastaseid ravimeid (nt	Katkestage epkoritamabi manustamine kuni kõrvaltoime lahenemiseni

Aste ^a	Soovitav ravi	Epkoritamabi annuse muutmine ^g
	levetiratsetaam) kuni ICANS-i lahenemiseni Samaaegselt CRS-i ei ole: • tsütokiinidevastane ravi ei ole soovitatav Samaaegse CRS-iga ICANS-i puhul: • ravi deksametasooniga^e • võimalusel valige totsilizumabi asemel teine immunosuppressant^d	
3. aste ^a ICE skoor ^b 0...2 või vähenenud teadvusetase ^a : ärkab ainult taktilise stiimuli peale, või krambihood ^a , kas: • mis tahes kliiniline krambihoog, fokaalne või generaliseerunud, mis kiiresti laheneb, või • mittekonvulsiiivsedhood elektroentsefalogrammil (EEG), mis sekkumisel lahenevad, või • kõrgenenud koljusisene rõhk: fokaalne/lokaalne turse^a neuroloogilisel piltuuringul^b	Ravi deksametasooniga ^f • kui vastus puudub, alustage ravi metüülprednisolooniga 1000 mg ööpäevas Kaaluge mittesedatiivseid krambivastaseid ravimeid (nt levetiratsetaam) kuni ICANS-i lahenemiseni Samaaegselt CRS-i ei ole: • tsütokiinidevastane ravi ei ole soovitatav Samaaegse CRS-iga ICANS-i puhul: • ravi deksametasooniga^f ○ kui vastus puudub, alustage ravi metüülprednisolooniga 1000 mg ööpäevas • võimalusel valige totsilizumabi asemel teine immunosuppressant^d	Lõpetage epkoritamabi manustamine jäädavalt
4. aste ^a ICE skoor ^{a, b} 0 või vähenenud teadvusetase ^a , kas: • patsient on mitteäratatav või vajab äratamiseks jõulisi või korduvaid taktiliseid stiimuleid, või • stuupor, kooma või krambihood^a, kas: • eluohtlik pikaajaline krambihoog (> 5 minutit) või	Ravi deksametasooniga ^f • kui vastus puudub, alustage ravi metüülprednisolooniga annuses 1000 mg ööpäevas Kaaluge mittesedatiivseid krambivastaseid ravimeid (nt levetiratsetaam) kuni ICANS-i lahenemiseni Samaaegselt CRS-i ei ole: • tsütokiinidevastane ravi ei ole soovitatav Samaaegse CRS-iga ICANS-i puhul: • ravi deksametasooniga^f	Lõpetage epkoritamabi manustamine jäädavalt

Aste ^a	Soovitav ravi	Epkoritamabi annuse muutmine ^g
• korduvad kliinilised või elektrilised krampihood, mille vahel ei taastu algtase; või motoorika leiud ^a : • sügav fokaalne motoorne nõrkus, näiteks hemiparees või paraparees, või kõrgenenud koljusisene rõhk / ajuturse^a, mille nähud/sümptomid on järgmised: • difuusne ajuturse neuroloogilisel piltuuringul või • detserebraalne või dekortikaalne asend, või • VI kraniaalnärvi halvatus või • papillödeem või • Cushingi triaad	○ kui vastus puudub, alustage ravi metüülprednisolooniga annuses 1000 mg ööpäevas • võimalusel valige totalsilizumabi asemel teine immunosupressant^d	

^aASTCT ICANS-i konsensusliku hinnangu järgi määratud ICANS-i astmed. ICANS-i aste määratakse sellise kõige raskema kõrvaltoime järgi (ICE skoor, teadvusetase, krampihood, motoorika leiud, kõrgenenud koljusisene rõhk / ajuturse), mis ei ole seostatav ühegi muu põhjusega

^bKui patsient on äratav ja võimeline läbima immuunefektorrakupõhise entsefalopaatia hindamise, hinnake järgmist: orienteerumine (suudab nimetada õige aastaarvu, kuu, linna, haigla = 4 punkti); nimetamisvõime (suudab nimetada 3 objekti, osutage nt kellale, pliiatsile, nupule = 3 punkti); käskluste täitmise võime (nt „näidake mulle 2 sõrme“ või „sulgege silmad ja näidake keelt“ = 1 punkt); kirjutamine (võime kirjutada lihtlause = 1 punkt); ja tähelepanu („loendab 100-st tagasi kümne kaupa“ = 1 punkt). Kui patsient on mitteäratav ja ei suuda ICE hindamist läbida (4. astme ICANS) = 0 punkti.

^cManustada 10 mg deksametasooni intravenoosselt iga 12 tunni järel

^eAlternatiivideks on anakinra või siltuksimab. Riegler, L. jt (2019)

^eManustada 10...20 mg deksametasooni intravenoosselt iga 12 tunni järel

^fManustada 10...20 mg deksametasooni intravenoosselt iga 6 tunni järel

^g Kui epkoritamabi manustatakse kombinatsioonravis retsidiveerunud või refraktaarse FL-i korral, kaaluda lenalidomiidi manustamise ajutist katkestamist kuni reaktsiooni taandumiseni

Tabel 7. Soovitavad annuse muutmised teiste kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime ¹	Raskus ¹	Tegevus
Infektsioonid (vt lõik 4.4)	1. kuni 4. aste	• Katkestada epkoritamabi manustamine aktiivse infektsiooniga patsientidele, kuni infektsioon on lahenenud • 4. astme korral kaaluda epkoritamabi jäädavat lõpetamist
Neutropeenia või febrilne neutropeenia (vt lõik 4.8)	Neutrofiilide absoluutarv vähem kui $0,5 \times 10^9/l$	• Katkestada epkoritamabi manustamine, kuni

		neutrofiilide absoluutarv on vähemalt $0,5 \times 10^9/l$
Trombotsütopeenia (vt lõik 4.8)	Vereliistakute arv vähem kui $50 \times 10^9/l$	Katkestada epkoritamabi manustamine, kuni vereliistakute arv on vähemalt $50 \times 10^9/l$
Muud kõrvaltoimed (vt lõik 4.8)	3. või kõrgem aste	Katkestada epkoritamabi manustamine, kuni toksilisus laheneb 1. astmeni või ravigeelseni
¹ Põhineb Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete terminoloogia üldistel kriteeriumidel (<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , NCI CTCAE), versioon 5.0.		

Febriilse neutropeenia ja korduva ≥ 3 . astme neutropeenia korral kaaluda granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktori (G-CSF) kasutamist. Spetsiifilisi juhiseid annuse kohandamiseks neutropeenia korral vt lenalidomiidi ravimi omaduste kokkuvõttest. Soovitusi immunoglobuliinide taseme määramise kohta vt rituksimabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Vahele jäänud või edasi lükatud annus

Difuusne B-suurrakklümfoom

Vajalik on korrata algannuse tsüklit (identne 1. tsükliga ja koos standardse CRS-i profülaktikaga) järgmistel juhtudel:

- kui algannuse (0,16 mg) ja vaheannuse (0,8 mg) vahele jääb rohkem kui 8 päeva või
- Kui vaheannuse (0,8 mg) ja esimese täisannuse (48 mg) vahele jääb rohkem kui 14 päeva või
- Kui täisannuste (48 mg) vahele jääb rohkem kui 6 nädalat

Pärast uut algannuse tsüklit peab patsient jätkama ravi järgmise planeeritud ravitsükli 1. päevaga (pärast tsüklit, mille jooksul annust edasi lükati).

Follikulaarne lümfoom

Vajalik on korrata algannuse tsüklit (identne 1. tsükliga ja koos standardse CRS-i profülaktikaga) järgmistel juhtudel:

- kui algannuse (0,16 mg) ja vaheannuse (0,8 mg) vahele jääb rohkem kui 8 päeva või
- kui vaheannuse (0,8 mg) ja teise vaheannuse (3 mg) vahele jääb rohkem kui 8 päeva või
- kui teise vaheannuse (3 mg) ja esimese täisannuse (48 mg) vahele jääb rohkem kui 14 päeva või
- kui täisannuste (48 mg) vahele jääb rohkem kui 6 nädalat.

Pärast uut algannuse tsüklit peab patsient jätkama ravi järgmise planeeritud ravitsükli 1. päevaga (pärast tsüklit, mille jooksul annust edasi lükati).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei peeta annuse kohandamist vajalikuks. Raske neerukahjustusega ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole epkoritamabi uuritud. Raske neerukahjustusega ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele ei saa annustamissoovitust anda (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei peeta annuse kohandamist vajalikuks. Epkoritamabi ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel (määratletud kui üldbilirubiin > 3 korda ULN, mis tahes ASAT) ning mõõduka maksakahjustusega patsientide (määratletud kui üldbilirubiin > 1,5...3 korda ULN ja mis tahes ASAT) kohta on olemas piiratud andmed. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidele ei saa annustamissoovitusi anda (vt lõik 5.2).

Eakad

≥ 65-aastastel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Lapsed

Tepkinly ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Tepkinly on subkutaaneks manustamiseks. Seda tohib manustada ainult subkutaanse süstena, eelistatavalt kõhu alaossa või reide. Süstekoha vaheldamine vasakult paremale või vastupidi on soovitatav eelkõige igapäevase manustamisskeemi ajal (st tsüklid 1...3).

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS)

Epkoritamabi saanud patsientidel esines CRS, mis võib olla eluohtlik või lõppeda surmaga. Kõige sagedamad CRS-i nähud ja sümptomid on pürekia, hüpotensioon ja hüpoksia. Teised CRS-i nähud ja sümptomid enam kui kahel patsiendil on külmavärinad, tahhükardia, peavalu ja düspnoe.

Enamik CRS-i juhtudest esinesid 1. tsüklis ja neid seostati epkoritamabi esimese täisannusega. CRS-i riski vähendamiseks tuleb manustada profülaktilisi kortikosteroide (vt lõik 4.2).

Patsiente tuleb pärast epkoritamabi manustamist jälgida CRS-i nähtude ja sümptomite suhtes. CRS-i esimeste nähtude või sümptomite korral tuleb alustada toetavat ravi vastavalt vajadusele tosilizumabi ja/või kortikosteroididega (vt lõik 4.2, tabel 5). Patsiente tuleb nõustada CRS-i ja ICANS-iga seotud nähtude ja sümptomite osas ning juhendada võtma ühendust oma tervishoiutöötajaga ja otsima kiiresti arstiabi, kui neil tekivad mis tahes hetkel nähud või sümptomid. CRS-i ravi võib nõuda epkoritamabi ajutist edasilükkamist või katkestamist CRS-i raskuse alusel (vt lõik 4.2).

Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos (HLH)

Epkoritamabi saanud patsientidel on teatatud hemofagotsütaarsest lümfohistiotsütoosist (HLH), sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest. HLH on eluohtlik sündroom, mille iseloomulikud nähud on palavik, nahalööve, lümfadenopaatia, hepato- ja/või splenomegalia ning tsütopeenid. HLH peale tuleb mõelda, kui CRS-i kliiniline pilt on atüüpiline või pikaajaline. Patsiente tuleb jälgida HLH kliiniliste

nähtude ja sümptomite suhtes. HLH kahtluse korral tuleb epkoritamabi kasutamine katkestada diagnostiliseks läbivaatuseks ja alustada HLH ravi. Kui HLH on kinnitatud, tuleb Tepkinly manustamine lõpetada.

Immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (ICANS)

Epkoritamabi saanud patsientidel on esinenud ICANS-i, sealhulgas surmaga lõppenud juhtumeid. ICANS võib avalduda afaasia, teadvuse muutumise, kognitiivsete oskuste halvenemise, motoorika nõrkuse, krampide ja ajutursena.

Suurem osa ICANS-i juhtudest esines epkoritamabiga ravi 1. tsükli jooksul, kuid mõned juhud avaldusid hiljem.

Patsiente tuleb pärast epkoritamabi manustamist jälgida ICANS-i nähtude ja sümptomite suhtes. ICANS-i esimeste nähtude või sümptomite korral tuleb alustada ravi kortikosteroidide ja mittesedatiivsete krambivastaste ravimitega vastavalt vajadusele (vt lõik 4.2, tabel 6). Patsiente tuleb nõustada CRS-i ja ICANS-iga seotud nähtude ja sümptomite osas ning selgitada, et kõrvaltoimed võivad tekkida ka hiljem. Patsiente tuleb juhendada võtma ühendust oma tervishoiutöötajaga ja otsima kiiresti arstiabi, kui neil tekivad mis tahes hetkel nähud või sümptomid. Ravi epkoritamabiga tuleb soovitusel kohaselt edasi lükata või lõpetada (vt lõik 4.2).

Tõsised infektsioonid

Ravi epkoritamabiga võib suurendada infektsiooniriski. Kliinilistes uuringutes täheldati epkoritamabiga ravitud patsientidel tõsiseid või surmaga lõppenud infektsioone (vt lõik 4.8).

Epkoritamabi manustamist kliiniliselt oluliste aktiivsete süsteemsete infektsioonidega patsientidele tuleb vältida.

Vajadusel tuleb manustada profülaktilisi antibiootikume enne ravi ja ravi ajal epkoritamabiga (vt lõik 4.2). Patsiente tuleb enne ja pärast epkoritamabi manustamist jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ning neid tuleb sobivalt ravida. Febriilse neutropeenias korral tuleb patsiente hinnata infektsiooni suhtes ja ravida antibiootikumide, vedelike manustamise ja muu toetava raviga kohalike juhiste kohaselt.

Epkoritamabi saanud patsientidel on teatatud ka hüpogammaglobulineemiast (vt lõik 4.8). Immunoglobuliini (Ig) sisaldust tuleb jälgida enne ravi ja ravi ajal. Patsiente tuleb ravida vastavalt kohalikele juhistele, sh infektsioonide ennetamise ja antimikroobse profülaktika osas.

Epkoritamabiga ravitud patsientidel, kes on eelnevalt saanud ravi ka teiste immunosupressiivsete ravimitega, on teatatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatiast (PML) juhtudest, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest. Kui epkoritamabiga ravi ajal ilmnevad PML-ile viitavad neuroloogilised sümptomid, tuleb ravi epkoritamabiga katkestada ja alustada asjakohaseid diagnostilisi meetmeid.

Tuumori lüüsi sündroom (TLS)

Epkoritamabi saanud patsientidel on teatatud TLS-ist (vt lõik 4.8). Nende patsientide puhul, kellel on suurenenud risk TLS-i tekkeks, soovitatakse kasutada hüdratsiooni ja profülaktilist ravi kusi happesisaldust vähendava ainega. Patsiente (eelkõige suure kasvajakooormuse või kiiresti proliferuivate tuumorite korral) tuleb jälgida TLS-i nähtude ja sümptomite suhtes. Patsientidele tuleb teha biokeemilisi vereanalüüse ja kõrvalekaldeid tuleb kohe korrigeerida.

Kasvaja ajutine ägenemine

Epkoritamabiga ravitud patsientidel on teatatud kasvaja ajutisest ägenemisest (vt lõik 4.8). Avalduvate nähtude hulka võivad kuuluda paikne valu ja turse. Kooskõlas epkoritamabi toimemehhanismiga on kasvaja ajutine ägenemine tõenäoliselt tingitud T-rakkude sissevoolust kasvajapaikmetesse pärast epkoritamabi manustamist.

Siiani ei ole tuvastatud spetsiifilisi kasvaja ajutise ägenemise riskitegureid, kuid patsientidel, kellel on hingamisteede ja/või elutähtsate organite lähinaabruses asetsevad soliidtuumorid, esineb suurenenud risk tervisekahjustuse ja haiguse tekkeks massiefekti tagajärjel sekundaarselt kasvaja ajutisele ägenemisele. Epkoritamabiga ravitud patsiente tuleb jälgida ja hinnata kasvaja ajutise ägenemise suhtes anatoomiliselt kriitilistes paikmetes.

CD20-negatiivne haigus

Olemas on piiratud andmed CD20-negatiivse DLBCL-iga (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) patsientide ja CD20-negatiivse follikulaarse lümfoomiga patsientide kohta, keda raviti epkoritamabiga, ning on võimalik, et CD20-negatiivse DLBCL-iga patsientide ja CD20-negatiivse follikulaarse lümfoomiga patsientide kasu on väiksem võrreldes CD20-positiivse DLBCL-iga patsientidega ja CD20-positiivse follikulaarse lümfoomiga patsientidega. CD20-negatiivse DLBCL-iga ja follikulaarse lümfoomiga patsientide ravimisel epkoritamabiga tuleb arvesse võtta raviga seotud võimalikke riske ja kasu.

Patsiendikaart

Arst peab teavitama patsienti CRS-i ja ICANS-i riskist ning CRS-i ja ICANS-i mis tahes nähtudest ja sümptomitest. Patsiente tuleb juhendada, et nad otsiksid kohe arstiabi, kui neil tekivad CRS-i ja/või ICANS-i nähud ja sümptomid. Patsientidele tuleb anda patsiendikaart ja selgitada, et seda tuleb alati endaga kaasas kanda. Sellel kaardil kirjeldatakse CRS-i ja ICANS-i sümptomeid, mille tekkimisel peab patsient kohe otsima arstiabi.

Immuniseerimine

Ravi ajal epkoritamabiga ei tohi manustada elusvaktsiine ja/või nõrgestatud elusvaktsiine. Elusvaktsiine saanud patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab 28,8 mg sorbitooli ühes viaalis, mis vastab 27,33 mg/ml.

Ravim sisaldab 0,42 mg polüsorbaat 80 ühes viaalis, mis vastab 0,4 mg/ml. Polüsorbaat 80 võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Epkoritamabi poolt indutseeritud teatud proinflammatoorsete tsütokiinide sisalduse mööduv suurenemine võib pärssida CYP450 ensüümide aktiivsust. Alustades ravi epkoritamabiga patsientidel, keda ravitakse kitsa terapeutilise indeksiga CYP450 substraatidega, tuleb kaaluda terapeutilist jälgimist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon naistel

Fertiilses eas naistel tuleb soovitada kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal epkoritamabiga ja vähemalt 4 kuud pärast viimast annust. Enne epkoritamabiga ravi alustamist tuleb teha rasedustest.

Rasedus

Toimemehhanismi kohaselt võib epkoritamab põhjustada rasedatel lootekahjustusi, sh B-rakulist lümfotsütopeeniat ja normaalse immuunvastuse muutusi. Epkoritamabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Epkoritamabiga ei ole loomade reproduktiooniuringuid läbi viidud. IgG1 antikehad nagu epkoritamab läbivad platsentaaarbarjääri ja jõuavad looten. Teavitage rasedaid võimalikust ohust lootele.

Epkoritamabi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasedustumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas epkoritamab eritub rinnapiima või kas see mõjutab piima teket. Kuna IgG-d erituvad rinnapiima, võivad vastsündinud puutuda kokku epkoritamabiga emapiima kaudu. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada epkoritamabiga ravi ajaks ja vähemalt 4 kuuks pärast viimase annuse manustamist.

Fertiilsus

Epkoritamabiga ei ole läbi viidud fertiilsusuuringuid (vt lõik 5.3). Epkoritamabi mõju meeste ja naiste fertiilsusele on teadmata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Epkoritamab mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. ICANS-i esinemise tõenäosuse tõttu on epkoritamabi saavatel patsientidel oht teadvustaseme muutusele (vt lõik 4.4). Patsientidele tuleb soovitada olla ettevaatlik või sümptomaatilise ICANS-i korral vältida autojuhtimist, jalgrattasõitu, rasketehnika või potentsiaalselt ohtlike masinate kasutamist.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Epkoritamab monoterapiana

Epkoritamabi ohutust hinnati randomiseerimata, ühe rühmaga uuringus GCT3013-01 382 patsiendil, kellel oli retsidiveerunud või refraktaarne B-suurrakklümfoom (N = 167), follikulaarne lümfoom (N = 129) ja follikulaarne lümfoom (annuse kolmeastmelise ülestiitrimisega raviskeem, N = 86) pärast kahte või enam süsteemset ravi, ning see hõlmas kõiki patsiente, kes osalesid 48 mg annuse rühmas ja said vähemalt ühe annuse epkoritamabi. Kliiniliste uuringute ja turustamisjärgsete kogemuste käigus on epkoritamabi kasutamisel teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Epkoritamabi ekspositsiooni kestuse mediaan oli 4,9 kuud (vahemik: < 1 kuni 30 kuud).

Kõige sagedamad kõrvaltoimed ($\geq 20\%$) olid CRS, süstekoha reaktsioonid, väsimus, viirusinfektsioon, neutropeenia, lihaste ja luustiku valu, pürekia ja kõhulahtisus.

Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 50%-l patsientidest. Kõige sagedam tõsine kõrvaltoime ($\geq 10\%$) oli tsütokiini vabanemise sündroom (34%). 14 patsiendil (3,7%) esines surmaga lõppenud kõrvaltoime (kopsupõletik 9 patsiendil (2,4%), viirusinfektsioon 4 patsiendil (1,0%) ja ICANS 1 patsiendil (0,3%).

Kõrvaltoimeid, mis viisid ravi katkestamiseni, esines 6,8%-l patsientidest. Epkoritamabi katkestamist pneumoonia tõttu esines 14 patsiendil (3,7%), viirusinfektsiooni tõttu 8 patsiendil (2,1%), väsimuse tõttu 2 (0,5%) ja CRS-i, ICANS-i või kõhulahtisuse tõttu kõigil juhtudel 1 patsiendil (0,3%).

Kõrvaltoimete tõttu lükati annuse manustamist edasi 42%-l patsientidest. Kõrvaltoimed, mis põhjustasid annuse edasilükkamist ($\geq 3\%$), olid viirusinfektsioonid (17%), CRS (11%), neutropeenia (5,2%), kopsupõletik (4,7%), ülemiste hingamisteede infektsioon (4,2%) ja pürekia (3,7%).

Epkoritamab kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga

Epkoritamabi ohutust kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga hinnati uuringus M20-638, mis oli avatud, randomiseeritud, mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati patsiendid retsidiiveerunud või refraktaarse follikulaarse lümfoomiga (FL) pärast ühte eelnevat raviskeemi. Patsiendid said epkoritamabi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga (N=243) või ainult lenalidomiidi ja rituksimabi (N=238).

Välja arvatud CRS ja ICANS, esindavad allpool ja tabelis 9 esitatud ohutusandmed 243 patsiendi kogutud ohutusandmeid, kes said epkoritamabi kas 2-astmelise annuse järkjärgulise suurendamise skeemi või soovitatud 3-astmelise annuse järkjärgulise suurendamise skeemi järgi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga. CRS-i ja ICANS-i kohta esitatud andmed kajastavad 133 patsienti, kes said epkoritamabi soovitatud 3-astmelise annuse järkjärgulise suurendamise skeemi järgi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga.

Soovitatud 3-astmeline annuse järkjärgulise suurendamise skeem

Uuringus M20-638 esines mis tahes astme CRS 26%-l (35/133) patsientidest, keda raviti epkoritamabiga soovitatud 3-astmelise annuse järkjärgulise suurendamise skeemi järgi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga.

CRS-iga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid esines 12%-l patsientidest, kes said epkoritamabi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga. CRS-i tõttu esines epkoritamabi annuse edasilükkamist (katkestamist) 11%-l patsientidest. ICANS esines 0,8%-l patsientidest, kusjuures teatati ühest 1. astme juhust.

Kogutud ohutusandmestik

243 patsiendist, kes said epkoritamabi kas 2-astmelise annuse järkjärgulise suurendamise skeemi või soovitatud 3-astmelise skeemi järgi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga, olid kõige sagedamad ($\geq 20\%$) kõrvaltoimed neutropeenia, lööve, ülemiste hingamisteede infektsioonid, väsimus, kõhulahtisus, süstekoha reaktsioonid, aneemia, kõhukinnisus, trombotsütopeenia, CRS, hüpogammaglobulineemia, COVID-19, pürekia ja pneumoonia.

Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 44%-l patsientidest, kes said epkoritamabi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga. Tõsised kõrvaltoimed $\geq 5\%$ -l patsientidest hõlmasid CRS-i, pneumooniat, COVID-19 ja feбриilset neutropeeniat.

Epkoritamabi püsiv katkestamine kõrvaltoime tõttu esines 6,6%-l patsientidest, kes said epkoritamabi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga. Kõrvaltoimed, mille tõttu epkoritamabi kasutamine püsivalt lõpetati rohkem kui ühel patsiendil, hõlmasid pneumooniat, COVID-19, ülemiste hingamisteede infektsioone ja neutropeeniat.

Epkoritamabi annuse edasilükkamine kõrvaltoime tõttu esines 70%-l patsientidest, kes said epkoritamabi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga. Kõrvaltoimed, mille tõttu epkoritamabi annuse edasilükkamist esines $\geq 5\%$ -l patsientidest, hõlmasid neutropeeniat, ülemiste hingamisteede infektsioone, COVID-19, pneumooniat, löövet ja trombotsütopeeniat.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Epkoritamabiga esinenud kõrvaltoimed on loetletud tabelis 8.

Epkoritamabi kasutamisel kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga esinenud kõrvaltoimed on loetletud tabelis 9.

Kliiniliste uuringutega tuvastatud epkoritamabi kõrvaltoimed (tabel 8 ja tabel 9) on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa ja põhinevad järgmisel konventsioonil: väga sage ($\geq 1/10$); sage

($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); ja väga harv ($< 1/10\,000$).

Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 8. Kõrvaltoimed, millest teatati epkoritamabiga ravitud retsidiveerunud või refraktaarse LBCL-iga või follikulaarse lümfoomiga patsientidel

Organsüsteemi klass / eelistermin või kõrvaltoime	Kõik astmed	3. kuni 4. aste
Infektsioonid ja infestatsioonid		
Viirusinfektsioon ^a	Väga sage	Sage
Pneumoonia ^b	Väga sage	Sage
Ülemiste hingamisteede infektsioon ^c	Väga sage	Sage
Seeninfektsioon ^d	Sage	
Sepsis ^e	Sage	Sage
Tselluliit	Sage	Sage
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		
Kasvaja ajutine ägenemine	Sage	
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Neutropeenia ^f	Väga sage	Väga sage
Aneemia ^g	Väga sage	Sage
Trombotsütopeenia ^h	Väga sage	Sage
Lümfopeenia ⁱ	Väga sage	Sage
Febriilne neutropeenia	Sage	Sage
<u>Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos^j</u>	Aeg-ajalt	Harv
Immuunsüsteemi häired		
Tsütokiinide vabanemise sündroom ^j	Väga sage	Sage
Hüpogammaglobulineemia	Väga sage	Aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Söögiisu vähenemine	Väga sage	Aeg-ajalt
Hüpokaleemia	Sage	Sage
Hüpofosfateemia	Sage	Sage
Hüpomagneseemia	Sage	Aeg-ajalt
Tuumori lüüsi sündroom ^k	Sage	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired		
Peavalu	Väga sage	Aeg-ajalt
Immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom ^j	Sage	Aeg-ajalt
Südame häired		
Südamearütmia ^l	Sage	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Pleuraefusioon	Sage	Sage
Seedetrakti häired		
Kõhulahtisus	Väga sage	Aeg-ajalt
Kõhuvalu ^m	Väga sage	Sage
Iiveldus	Väga sage	Aeg-ajalt
Oksendamine	Sage	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Lööve ⁿ	Väga sage	
Kihelus	Sage	

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
Lihaste ja luustiku valu ^o	Väga sage	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Süstekoha reaktsioonid ^p	Väga sage	
Väsimus ^q	Väga sage	Sage
Pürekia ^r	Väga sage	Sage
Turse ^s	Väga sage	Sage
Uuringud		
Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Sage
Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Sage
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Sage	
Vere naatriumisisalduse vähenemine ^t	Sage	Aeg-ajalt
Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine	Sage	
Kõrvaltoimed liigitati NCI CTCAE versiooni 5.0 abil ^aViirusinfektsioonide hulka kuuluvad COVID-19, tsütomegaloviiruslik korioretiniit, tsütomegaloviiruslik koliit, tsütomegaloviirusinfektsioon, tsütomegaloviirusinfektsiooni reaktiivatsioon, viiruslik gastroenteriit, <i>herpes simplex</i>, <i>herpes simplex</i>'i reaktiveerumine, herpesviiruse infektsioon, <i>herpes zoster</i>, suu herpes, ägeda COVID-19 järgne sündroom ja tuulerõugeviiruse infektsioon ^bPneumoonia hõlmab COVID-19 kopsupõletikku ja kopsupõletikku ^cÜlemiste hingamisteede infektsioon hõlmab larüngiiti, farüngiiti, respiratoor-süntsütiaalset viirusinfektsiooni, riniiti, rinoviirusinfektsiooni ja ülemiste hingamisteede infektsiooni ^dSeeninfektsioon hõlmab <i>candida</i>-infektsiooni, söögitoru kandidiaasi, suuõõne kandidiaasi ja orofarüingeaalset kandidiaasi ^eSepsis hõlmab baktereemiat, sepsist ja septilist šokki ^fNeutropeenia hõlmab neutropeeniat ja neutrofiilide arvu vähenemist ^gAneemia hõlmab aneemiat ja seerumi ferritiinisalduse vähenemist ^hTrombotsütopeenia hõlmab vereliistakute arvu vähenemist ja trombotsütopeeniat ⁱLümfopeenia hõlmab lümfotsüütide arvu vähenemist ja lümfopeeniat ^jNähud liigitati <i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i>, ASTCT konsensuslike kriteeriumide alusel ^kKliinilise tuumori lüüsi sündroomi aste määrati Cairo-Bishopi järgi ^lSüdamearütmiaid hõlmavad bradükardiat, siinusbradükardiat, siinustahhükardiat, supraventrikulaarset tahhükardiat ja tahhükardiat ^mKõhuvalu hõlmab ebamugavustunnet kõhus, kõhuvalu, alakõhuvalu, ülakõhuvalu ja kõhu hellust ⁿLööve hõlmab löövet, erütematoosset löövet, makuloosset löövet, makulopapuloosset löövet, papuloosset löövet, sügelevat löövet, pustuloosset löövet ja villilist löövet ^oLihaste ja luustiku valu hõlmab seljavalu, luuvalu, küljevalu, rindkere lihaste ja luustiku valu, lihaste ja luustiku valu, müalgiat, kaelavalu, mittekardiaalset valu rinnus, valu, valu jäsemetes ja lülisamba valu ^pSüstekoha reaktsioonide hulka kuuluvad süstekoha verevalum, süstekoha erütem, süstekoha hüpertroofia, süstekoha põletik, süstekoha kõvastumine, süstekoha sõlmeke, süstekoha ödeem, süstekoha valu, süstekoha kihelus, süstekoha lööve, süstekoha reaktsioon, süstekoha turse ja süstekoha urtikaaria ^qVäsimus hõlmab asteeniat, väsimust ja letargiat ^rPürekia hõlmab kehatemperatuuri tõusu ja pürekia ^sTurse hõlmab näo turset, generaliseerunud turset, turset, perifeerseid turseid, perifeerset paistetust, paistetust ja näo paistetust ^tVere naatriumisisalduse vähenemine hõlmab vere naatriumisisalduse vähenemist ja hüponatreemiat		

Tabel 9. Kõrvaltoimed, millest teatati epkoritamabiga kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga ravitud retsidiveerunud või refraktaarse FL-iga patsientidel

Organsüsteemi klass / eelisttermin või kõrvaltoime	Kõik astmed	3. kuni 4. aste
Infektsioonid ja infestatsioonid		
Ülemiste hingamisteede infektsioonid ^a	Väga sage	Sage
COVID-19 ^b	Väga sage	Sage [#]
Pneumoonia ^c	Väga sage	Väga sage
Tsütomegaloviirusinfektsioon ^d	Sage	Sage [#]
Herpesviiruse infektsioon ^e	Sage	Aeg-ajalt [#]
Seeninfektsioon ^f	Sage	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Neutropeenia ^g	Väga sage	Väga sage
Anaemia ^h	Väga sage	Sage [#]
Trombotsütopeenia ⁱ	Väga sage	Sage
Lümfopeenia ^j	Väga sage	Väga sage
Febrilne neutropeenia	Sage	Sage
Immuunsüsteemi häired		
Tsütokiinide vabanemise sündroom ⁺	Väga sage	
Hüpogammaglobulineemia ^k	Väga sage	Aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired		
Unetus	Väga sage	
Närvisüsteemi häired		
Neuroloogilised muutused ^l	Väga sage	
Peavalu	Väga sage	
Immuunefektorrakudega seotud neurotoksilisuse sündroom ⁺	Aeg-ajalt	
Seedetrakti häired		
Kõhulahtisus	Väga sage	Sage [#]
Kõhukinnisus	Väga sage	Aeg-ajalt [#]
Iiveldus	Väga sage	
Mukosiit ^m	Sage	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Lööve ⁿ	Väga sage	Väga sage [#]
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Väsimus ^o	Väga sage	Sage [#]
Süstekoha reaktsioonid ^p	Väga sage	
Pürekia	Väga sage	Aeg-ajalt [#]
Uuringud		
Vere kaaliumisisalduse vähenemine ^q	Väga sage	Sage [#]
Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Väga sage	Sage [#]
Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Väga sage	Sage [#]
[§] Kõrvaltoimed liigitati CTCAE versiooni 5.0 alusel. ⁺ CRS ja ICANS liigitati ASTCT konsensuslike kriteeriumide alusel (Lee jt, 2019). [#] Esinesid ainult 3. astme kõrvaltoimed.		

- ^a Ülemiste hingamisteede infektsioonid hõlmavad ägedat sinusiiti, larüngiiti, nasofarüngiiti, farüngiiti, respiratoor-süntsütaalse viirusinfektsiooni, riniiti, rinoviirusinfektsiooni, sinusiiti ja ülemiste hingamisteede infektsiooni.
- ^b COVID-19 hõlmab COVID-19, COVID-19 kopsupõletikku, koroonaviirusinfektsiooni ja koroonaviiruspneumooniat.
- ^c Pneumoonia hõlmab atüüpilist pneumooniat, bronhopulmonaalset aspergilloosi, bronheктаasi infektsiooset ägenemist, *Pneumocystis jirovecii* pneumooniat, pneumooniat, *Acinetobacter*'i pneumooniat, bakteriaalset pneumooniat, tsütomegaloviiruslikku pneumooniat, seenpneumooniat, *Haemophilus*'e pneumooniat, gripipneumooniat, legionellapneumooniat, mükoplasmapneumooniat, paragripiviiruslikku pneumooniat, pneumokokkpneumooniat, pseudomonaalset pneumooniat, respiratoor-süntsütaalviiruslikku pneumooniat ja viiruslikku pneumooniat.
- ^d Tsütomegaloviirusinfektsioon hõlmab tsütomegaloviiruslikku korioretiniiti, tsütomegaloviiruslikku koliiti, tsütomegaloviirusinfektsiooni, tsütomegaloviirusinfektsiooni reaktivatsiooni ja tsütomegaloviirusvireemiat.
- ^e Herpesviiruse infektsioon hõlmab kaasasündinud herpes simplex'i infektsiooni, herpes simplex'i, herpes simplex'i reaktivatsiooni, herpesviiruse infektsiooni, herpes zoster'it, suuherpest ja tuulerõugeviiruse infektsiooni.
- ^f Seeninfektsioon hõlmab *candida*-infektsiooni, suuõõne kandidiaasi, naha *candida*'t ja vulvovaginaalset kandidiaasi.
- ^g Neutropeenia hõlmab neutropeeniat ja neutrofiilide arvu vähenemist.
- ^h Aneemia hõlmab aneemiat ja seerumi ferritiinisalduse vähenemist.
- ⁱ Trombotsütopeenia hõlmab vereliistakute arvu vähenemist ja trombotsütopeeniat.
- ^j Lümfopenia hõlmab lümfotsüütide arvu vähenemist ja lümfopeeniat.
- ^k Hüpopogmaglobulineemia hõlmab immunoglobuliin G sisalduse vähenemist veres, hüpopogmaglobulineemiat, hüpoglobulineemiat ja immunoglobuliinide vähenemist.
- ^l Neuroloogilised muutused hõlmavad tasakaaluhäiret, „ajudüsust“, kognitiivset häiret, segasusseisundit, tähelepanuhäiret, düsfooniit, essentsiaalset treemorit, hüpoakuusiat, mäluhäiret, treemorit ja vertiigot.
- ^m Mukosiit hõlmab aftooset haavandit, suu limaskestast haavandumist, limaskestainfektsiooni, limaskestapõletikku, orofarüingeaalset valu ja stomatiiti.
- ⁿ Lööve hõlmab manustamiskoha löövet, ville, kateetri sisestuskoha löövet, dermatiiti, erüteemi, löövet, erütematooset löövet, makulooset löövet, makulopapulooset löövet, papulooset löövet, sügelevat löövet, pustulooset löövet, naha eksfoliatsiooni, nahareaktsiooni, toksilist nahalöövet ja urtikaariat.
- ^o Väsimus hõlmab asteeniat, väsimust, letargiat ja halba enesetunnet.
- ^p Süstekoha reaktsioonid hõlmavad süstekoha tselluliiti, süstekoha erüteemi, süstekoha põletikku, süstekoha sõlmekest, süstekoha valu, süstekoha kihelust, süstekoha reaktsiooni ja süstekoha turset.
- ^q Vere kaaliumisisalduse vähenemine hõlmab hüpokaleemiat.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tsütokiinide vabanemise sündroom

Epkoritamab monoterapiana

Annuse kaheastmelise ülestiitrimisega raviskeem (B-suurrakklümfoom ja follikulaarne lümfoom)

Uuringus GCT3013-01 esines mis tahes astme CRS 58%-l (171/296) epkoritamabiga annuse kaheastmelise ülestiitrimisega raviskeemiga ravitud B-suurrakklümfoomi ja follikulaarse lümfoomiga patsientidest. 1. astme esinemissagedus oli 35%, 2. astme esinemissagedus 21% ja 3. astme esinemissagedus 2,4% patsientidest. Korduv CRS esines 21%-l patsientidest. Mis tahes astme CRS esines 9,8%-l patsientidest pärast algannust (1. tsükli 1. päev); 13%-l pärast vaheannust (1. tsükli 8. päev); 51%-l pärast esimest täisannust (1. tsükli 15. päev), 6,5%-l pärast teist täisannust (1. tsükli 22. päev) ja 3,7%-l pärast kolmandat täisannust (2. tsükli 1. päev) või pärast seda. Aja mediaan viimasest manustatud epkoritamabi annusest CRS-i tekkeni oli 2 päeva (vahemik 1 kuni 12 päeva). Aja mediaan avaldumiseni pärast esimest täisannust oli 19,3 tundi (vahemik: < 0,1 kuni 7 päeva). CRS lahenes 99%-l patsientidest ja CRS-i juhtude kestuse mediaan oli 2 päeva (vahemik 1 kuni 54 päeva).

171 patsiendil, kellel esines CRS, olid kõige sagedamad CRS-i nähud ja sümptomid pürekia 99%, hüpotensioon 32% ja hüpoksia 16%. CRS-i teised nähud ja sümptomid $\geq$ 3%-l patsientidest olid

külmavärinad (11%), tahhükardia (sh siinustahhükardia (11%)), peavalu (8,2%), iiveldus (4,7%) ja oksendamine (4,1%). Mõõduv maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (ALAT või ASAT > 3 x ULN) oli CRS-iga samaaegselt 4,1%-l CRS-iga patsientidest. Juhised jälgimiseks ja raviks vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Annuse kolmeastmelise ülestiitrimisega raviskeem follikulaarse lümfoomi puhul

Uuringus GCT3013-01 esines CRS 49%-l (42/86) patsientidest, kes said ravi epkoritamabiga follikulaarse lümfoomi soovitatava kolmeastmelise annuse ülestiitrimise skeemi järgi. 1. astme esinemissagedus oli 40%, 2. astme esinemissagedus 9%. Teateid ≥ 3 . astme CRS-ist ei olnud. CRS esines korduvalt 23%-l patsientidest. Enamik CRS-i juhtudest esines 1. tsükli ajal, mil see kõrvaltoime esines 48%-l patsientidest. 1. tsüklis esines CRS 12%-l patsientidest pärast algannust (1. tsükli 1. päev), 5,9%-l patsientidest pärast vaheannust (1. tsükli 8. päev), 15%-l patsientidest pärast teist vaheannust (1. tsükli 15. päev) ja 37%-l patsientidest pärast esimest täisannust (1. tsükli 22. päev). Aja mediaan viimasest manustatud epkoritamabi annusest CRS-i tekkeni oli 59 tundi (vahemik: 1 kuni 8 päeva). Aja mediaan avaldumiseni pärast esimest täisannust oli 61 tundi (vahemik: 1 kuni 8 päeva). CRS lahenes 100%-l patsientidest ja CRS-i juhtude kestuse mediaan oli 2 päeva (vahemik: 1 kuni 14 päeva).

CRS-i tõttu esinesid tõsised kõrvaltoimed 28%-l epkoritamabi saanud patsientidest. CRS-i tõttu tuli annuse manustamine edasi lükata 19%-l epkoritamabi saanud patsientidest.

42 patsiendil, kellel esines soovitatava annuse korral CRS, olid kõige sagedamad ($\geq 10\%$) CRS-i nähud ja sümptomid püreeksia (100%) ja hüpotensioon (14%). 12%-l patsientidest kasutati CRS-i raviks lisaks kortikosteroidile ka tosilizumabi.

Epkoritamab kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga

Uuringus M20-638 esines mis tahes astme CRS 26%-l (35/133) patsientidest, keda raviti epkoritamabiga soovitatud 3-astmelise annuse järkjärgulise suurendamise skeemi järgi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga. 1. astme CRS-i esinemissagedus oli 21% (28/133) ja 2. astme CRS-i esinemissagedus 5,3% (7/133). Analüüsi ajaks ei olnud teatatud ≥ 3 . astme CRS-i juhtudest. Korduv CRS esines 10%-l (13/133) patsientidest. Kõigist CRS-i juhtudest esines enamik (88%) 1. tsüklis. 1. tsüklis esines CRS 6%-l (8/133) patsientidest pärast algannust (1. tsüklil, 1. päev), 3,8%-l (5/133) patsientidest pärast esimest vaheannust (1. tsüklil, 8. päev), 2,3%-l (3/132) patsientidest pärast teist vaheannust (1. tsüklil, 15. päev) ja 19%-l (25/132) patsientidest pärast esimest täisannust (1. tsüklil, 22. päev). CRS-i tekkimise mediaanaeg alates viimasest manustatud epkoritamabi annusest kõigi annuste lõikes oli 78 tundi (vahemik: 0,2 kuni 12 päeva). Mediaanaeg CRS-i tekkimiseni pärast esimest 48 mg täisannust oli 41 tundi (vahemik: 0,3 kuni 12 päeva). CRS taandus 100%-l patsientidest ning CRS-i juhtude mediaankestus oli 2 päeva (vahemik: 0,1 kuni 26 päeva).

Immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom

Epkoritamab monoteeraapiana

Uuringus GCT3013-01 esines ICANS 4,7%-l (18/382) epkoritamabiga ravitud patsientidest; 3,1%-l oli 1. ja 1,3%-l 2. aste. Ühel patsiendil (0,3%) esines 5. astme (surмага lõppenud) ICANS-i juht. Epkoritamabiga ravi algusest (1. tsükli 1. päev) esimese ICANS-i tekkeni kulunud aja mediaan oli 18 päeva (vahemik: 8 kuni 141 päeva). ICANS taandus 94%-l (17/18) patsientidest toetava raviga. ICANS-i lahennemiseni kulunud aja mediaan oli 2 päeva (vahemik: 1 kuni 9 päeva). 18-st ICANS-iga patsiendist algas ICANS enne CRS-i 11%-l, samaaegselt CRS-iga 44%-l, pärast CRS-i algust 17%-l ja CRS-i puudumisel 28%-l.

Epkoritamab kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga

Uuringus M20-638 esines ICANS 0,8%-l (1/133) FL-iga patsientidest, keda raviti epkoritamabiga soovitatud 3-astmelise annuse järkjärgulise suurendamise skeemi järgi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga, kusjuures teatati ühest 1. astme juhust. Juhtum esines pärast 48 mg annust (1. tsükkel, 22. päev) ning ICANS taandus 3 päeva jooksul.

Tõsised infektsioonid

Epkoritamab monoterapiana

B-suurrakklümfoom

Uuringus GCT3013-01 esines mis tahes astme tõsiseid infektsioone 25%-l (41/167) epkoritamabiga ravitud B-suurrakklümfoomiga patsientidest. Kõige sagedamate tõsiste infektsioonide hulgas olid COVID-19 (6,6%), COVID-19 kopsupõletik (4,2%), kopsupõletik (3,6%), sepsis (2,4%), ülemiste hingamisteede infektsioon (1,8%), baktereemia (1,2%) ja septiline šokk (1,2%). Aja mediaan esimese tõsise infektsiooni tekkimiseni alates epkoritamabiga ravi alustamisest (1. tsükli 1. päevast) oli 56 päeva (vahemik: 4 kuni 631 päeva), kestuse mediaaniga 15 päeva (vahemik: 4 kuni 125 päeva). 5. astme infektsioonijuhtusid esines 7 patsiendil (4,2%).

Follikulaarne lümfoom

Uuringus GCT3013-01 esines mis tahes raskusastmega tõsiseid infektsioone 32%-l (68/215) epkoritamabiga ravitud follikulaarse lümfoomiga patsientidest. Kõige sagedamad tõsised infektsioonid oli COVID-19 (8,8%), COVID-19 kopsupõletik (5,6%), pneumoonia (3,7%), kuseteede infektsioon (1,9%) ja *Pneumocystis jirovecii*'st põhjustatud pneumoonia (1,4%). Aja mediaan esimese tõsise infektsiooni tekkimiseni alates epkoritamabiga ravi alustamisest (1. tsükli 1. päevast) oli 81 päeva (vahemik: 1 kuni 636 päeva), kestuse mediaaniga 18 päeva (vahemik: 4 kuni 249 päeva). 5. astme infektsioonijuhtusid esines 8 (3,7%) patsiendil, neist 6 (2,8%) olid seotud COVID-19 või COVID-19 kopsupõletikuga.

Epkoritamab kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga

Uuringus M20-638 teatati tõsistest infektsioonidest, sealhulgas oportunistlikest infektsioonidest, 33%-l (81/243) FL-iga patsientidest, keda raviti epkoritamabiga kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga. Kõige sagedamad olid pneumoonia (10%), COVID-19 (4,5%) ja COVID-19 kopsupõletik (3,7%). Mediaanaeg esimese tõsise infektsiooni tekkimiseni alates epkoritamabi ravi alustamisest kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga (1. tsükkel, 1. päev) oli 91 päeva (vahemik: 2 kuni 418 päeva) ning mediaankestus oli 13 päeva (vahemik: 1 kuni 123 päeva).

Neutropeenia

Epkoritamab monoterapiana

Uuringus GCT3013-01 esines mis tahes astme neutropeeniat 28%-l (105/382) patsientidest, sealhulgas 23%-l 3. kuni 4. astme juhud. Esimese neutropeenia / neutrofiilide arvu vähenemise avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 65 päeva (vahemik: 2 kuni 750 päeva), kestuse mediaan 15 päeva (vahemik: 2 kuni 415 päeva). 105 patsiendist, kellel oli neutropeenia / neutrofiilide arvu vähenemine, sai 61% kõrvaltoimete raviks G-CSF-i.

Epkoritamab kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga

Uuringus M20-638 esines mis tahes astme neutropeenia 74%-l (180/243) patsientidest, sealhulgas 27%-l (66/243) 3. astme ja 42%-l (101/243) 4. astme juhtudest. Mediaanaeg esimese neutropeenia/neutrofiilide arvu vähenemise juhu tekkimiseni oli 57 päeva (vahemik: 2 kuni 377 päeva) ning mediaankestus oli 22 päeva (vahemik: 3 kuni 219 päeva). 167 patsiendist, kellel esinesid 3. kuni 4. astme neutropeenia/neutrofiilide arvu vähenemise juhud, said 87% (146/167) juhtude raviks G-CSF-i.

Tuumori lüüsi sündroom

Epkoritamab monoterapi

Uuringus GCT3013-01 esines tuumori lüüsi sündroomi 1,0%-l (4/382) patsientidest. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 18 päeva (vahemik 8 kuni 33 päeva) ja kestuse mediaan 3 päeva (vahemik 2 kuni 4 päeva).

Epkoritamab kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga

Uuringus M20-638 esines ühel (1) patsiendil laboratoorne TLS. Juhtum esines 1. tsükli 10. päeval ning taandus 6 päeva jooksul. Kliinilist TLS-i ei täheldatud FL-iga patsientidel, keda raviti epkoritamabiga kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga.

Kasvaja ajutine ägenemine

Epkoritamab monoterapi

Uuringus GCT3013-01 esines kasvaja ajutine ägenemine 1,6%-l (6/382) patsientidest, kõigil olid 2. astme juhud. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 19,5 päeva (vahemik 9 kuni 34 päeva) ja kestuse mediaan oli 9 päeva (vahemik 1 kuni 50 päeva).

Epkoritamab kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga

Uuringus M20-638 esines kasvaja ajutine ägenemine 1,2%-l (3/243) patsientidest; 0,8%-l (2/243) esines 2. aste ja 0,4%-l (1/243) 3. aste. Mediaanaeg tekkimiseni oli 8 päeva (vahemik: 7 kuni 20 päeva) ning mediaankestus oli 7,5 päeva (vahemik: 3 kuni 12 päeva).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral jälgida patsienti kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ning manustada asjakohast toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, teised monoklonaalsed antikehad ja antikeharavimi konjugaadid, ATC-kood: L01FX27

Toimemehhanism

Epkoritamab on humaniseeritud IgG1-bispetsiifiline antikeha, mis seondub spetsiifilise CD20 ekstratsellulaarse epitoobiga B-rakkudel ja CD3-ga T-rakkudel. Epkoritamabi toime tuleneb CD20-ekspresserivate vähirakkude ja CD3-ekspresserivate endogeensete T-rakkude samaaegsest sidumisest epkoritamabi poolt, mis indutseerib spetsiifiliste T-rakkude aktivatsiooni ja T-rakkude vahendatud CD20-ekspresserivate rakkude tapmist.

Epkoritamabi Fc-piirkond on modifitseeritud, et vältida sihtmärgist sõltumatuid immuunsüsteemi efektormehhanisme, nagu antikehast sõltuv rakuline tsütotoksilisus (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), komplemendist sõltuv rakuline tsütotoksilisus (*complement-dependent cellular*

cytotoxicity, CDC) ja antikehast sõltuv rakuline fagotsütoos (*antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP).

Prekliinilistes uuringutes ei põhjustanud epkoritamabi ja rituksimabi kombinatsioon funktsionaalset häiret ning tulemuseks oli komplementaarne NK-rakkude vahendatud antikehast sõltuv rakuline tsütotoksilisus (ADCC) ja T-rakkude vahendatud tsütotoksilisus.

Farmakodünaamilised toimed

Epkoritamab kutsus esile tsirkuleerivate B-rakkude kiire ja püsiva vähenemise (määratleti kui CD19 B-rakkude arvu ≤ 10 rakku/ μ l) isikutel, kellel on ravi alguses tuvastatavad B-rakud. 21%-l DLBCL-iga osalejatest ($n = 33$) ja 50%-l follikulaarse lümfoomiga osalejatest ($n = 56$) olid ravi alustamisel tuvastatavad tsirkuleerivad B-rakud. 1. tsüklis täheldati kohe pärast iga annuse manustamist tsirkuleerivate T-rakkude ajutist vähenemist, millele järgnevas tsüklites järgnes T-rakkude ekspansioon.

Uuringus GCT3013-01 esines pärast epkoritamabi subkutaanset manustamist soovitatava kaheastmelise annuse ülestiitrimise skeemi järgi LBCL-iga patsientidele valitud tsütokiinide (IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2 ja IL-10) tsirkuleerivate sisalduste mööduv ja tagasihoidlik suurenemine enamasti pärast esimest täisannust (48 mg), maksimaalsete kontsentratsioonidega 1 kuni 4 päeva pärast annuse manustamist. Tsütokiinide tasemed taastusid algtasemele enne järgmist täisannust, kuid tsütokiinide taseme tõususid võis täheldada ka pärast 1. tsüklit.

Uuringus GCT3013-01 olid follikulaarse lümfoomiga patsientidel pärast epkoritamabi subkutaanset manustamist soovitatava kolmeastmelise annuse ülestiitrimise skeemi järgi CRS-i riskiga seotud IL-6 väärtuste mediaanid pärast iga annust 1. tsüklis ja edaspidi (eriti pärast esimest täisannust) ühtlaselt väikesed võrreldes patsientidega, kes said ravi kaheastmelise annuse ülestiitrimise skeemi järgi.

Immunogeensus

Ravimivastaseid antikehasid (ADA) täheldati sageli. Ravist tingitud ADA-de esinemissagedus kaheastmelise annuse ülestiitrimise skeemiga (0,16/0,8/48 mg) oli uuringutes GCT3013-01 ja GCT3013-04 DLBCL-iga ja follikulaarse lümfoomiga patsientide koondrühmas vastavalt 3,4% (3,4% positiivsed, 93,9% negatiivsed ja 2,7% määramata; hinnatavate patsientide $N = 261$) ning 3,3% (3,3% positiivsed, 95% negatiivsed ja 1,7% määramata; hinnatavate patsientide $N = 60$).

Uuringus GCT3013-01 kolmeastmelise annuse ülestiitrimise skeemiga (0,16/0,8/3/48 mg) oli ravist tingitud ADA-de esinemissagedus follikulaarse lümfoomiga kohordi annuse optimeerimise rühmas 7% (7% positiivsed, 91,5% negatiivsed ja 1,4% määramata; hinnatavate patsientide $N = 71$). Uuringus osaleja staatus on määramata, kui patsiendi ravieelne ADA-positiivsus on kinnitatud, kuid ravi ajal ei ole ADA-positiivsust kinnitatud, või kui ADA-positiivsus on ravi ajal kinnitatud tiitriga, mis on ravieelsest väiksem või sellega võrdne.

Epkoritamabi vastased antikehad tekkisid 2,1%-l (5/238) FL-iga patsientidest, keda raviti epkoritamabiga kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga uuringus M20-638 (kuni 12 tsüklit).

Puudusid tõendid ADA-de mõju kohta farmakokineetikale, efektiivsusele või ohutusele, kuid andmed on veel piiratud. Neutraliseerivaid antikehi ei hinnatud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Difuusne B-suurrakklümfoom

Uuring GCT3013-01 oli avatud mitme kohordiga mitmekeskuseline ühe rühmaga uuring, milles hinnati epkoritamabi monoterapiiana retsidiveerunud või refraktaarse B-suurrakklümfoomiga (LBCL) patsientidel pärast kahte või enam süsteemset ravi, sh difuusse B-suurrakklümfoomi (DLBCL) patsiendid. Uuring koosneb annuse suurendamise osast ja jätkuosast. Uuringu jätkuosa hõlmas agressiivse mitte-Hodgkini lümfoomi (aNHL) kohorti, indolentse mitte-Hodgkini lümfoomi (iNHL) kohorti ja mantelrakulise lümfoomi (MCL) kohorti. Keskne aNHL-i kohort koosnes LBCL-iga ($N = 157$) patsientidest, sh DLBCL-iga patsiendid ($N = 139$, neist 12 patsiendil oli MYC, BCL2 ja/või

BCL6 ümberkorraldused, st DH/TH), kõrgmaliigse B-rakklümfoomiga (HGBCL) (N = 9), follikulaarse lümfoomi astmega 3B (FL) (N = 5) ja primaarse mediastinaalse B-rakklümfoomiga (PMBCL) (N = 4) patsiendid. DLBCL kohordis oli 29% (40/139) patsientidest indolentsest lümfoomist kujunenud DLBCL. Uuringusse kaasatud patsientidel pidi olema esindusliku patoloogiaaruande põhjal dokumenteeritud CD20+ küps B-rakuline kasvaja vastavalt WHO klassifikatsioonile 2016 või WHO klassifikatsioonile 2008, ebaõnnestunud eelnev autoloogne hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamine (*hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) või kes ei saanud kasutada autoloogset HSCT-d, patsiendid, kelle lümfotsüütide arv oli $< 5 \times 10^9/l$, ja patsiendid, kes olid läbinud vähemalt ühe eelneva CD20-vastase monoklonaalset antikeha sisaldava ravi. Uuringust jäeti välja kesknärvisüsteemi (KNS) haarava lümfoomiga, eelnevalt allogeense HSCT-ga või soliidorgani siirdamisega ravitud, krooniliste infektsioonhaigustega, teadaoleva T-rakulise immuunsuse häirega patsiendid ja patsiendid, kellel oli kreatiniini kliirens alla 45 ml/min,alaniini aminotransferaasi aktiivsus > 3 korda üle normi ülempiiri, südame väljutusfraktsioon alla 45% või teadaolev kliiniliselt oluline südame-veresoonkonna haigus. Efektiivsust hinnati 139-l DLBCL-iga patsiendil, kes olid saanud vähemalt ühe annuse epkoritamabi s.c. 4-nädalaste ehk 28-päevaste tsükklitena. Epkoritamabi monoterapiat manustati soovitatava kaheastmelise annuse ülestiitrimise skeemi järgi järgmiselt:

- 1. tsüklil: epkoritamab 0,16 mg 1. päeval, 0,8 mg 8. päeval, 48 mg 15. päeval ja 22. päeval
- 2. kuni 3. tsüklil: epkoritamab 48 mg 1., 8., 15. ja 22. päeval
- 4. kuni 9. tsüklil: epkoritamab 48 mg 1. ja 15. päeval
- 10. ja järgmised tsüklid: epkoritamab 48 mg 1. päeval

Patsiendid said epkoritamabi kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Demograafilised andmed ja algnäitajad on esitatud tabelis 10.

Tabel 10. DLBCL-iga patsientide demograafilised andmed ja ravieelsed näitajad uuringus GCT3013-01

Omadused	(N = 139)
Vanus	
Mediaan, aastad (min, max)	66 (22; 83)
< 65 aastat, n (%)	66 (47)
65 kuni < 75 aastat, n (%)	44 (32)
≥ 75 aastat, n (%)	29 (21)
Mehed, n (%)	85 (61)
Rass n (%)	
Valge	84 (60)
Aasia	27 (19)
Muu	5 (4)
Ei ole teada	23 (17)
ECOG sooritusvõime staatus; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Haiguse staadium ^c esmasel diagnoosimisel, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Eelnevate lümfoomivastaste ravide arv	
Mediaan (min, max)	3 (2; 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (32)
≥ 4, n (%)	51 (37)

DLBCL-haiguse anamnees; n (%)	
De novo DLBCL	97 (70)
Indolentsest lümfoomist kujunenud DLBCL	40 (29)
FISH-analüüsi kesklabori kohta ^d , N = 88	
Topelt-/kolmekordne lümfoom, n (%)	12 (14)
Eelnev autoloogne HSCT	26 (19)
Eelnev ravi; n (%)	
Eelnev CAR-T	53 (38)
Esmane refraktaarne haigus ^a	82 (59)
Refraktaarne ≥ 2 eelneva järjestikuse lümfoomivastase ravi suhtes ^b	104 (75)
Refraktaarne viimase süsteemse antineoplastilise ravi suhtes ^b	114 (82)
Refraktaarne eelneva CD20-vastase ravi suhtes	117 (84)
Refraktaarne CAR-T-i suhtes	39 (28)
^a Patsient loetakse esmaselt refraktaarseks, kui patsient on refraktaarne esmase lümfoomivastase ravi suhtes. ^b Patsient loetakse refraktaarseks, kui patsiendil ilmneb haiguse progresseerumine ravi ajal või haiguse progresseerumine < 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Patsient loetakse retsidiiveerunuks, kui patsiendil oli haiguse retsidiiv ≥ 6 kuud pärast ravi lõppu. ^c Ann Arbori staadiumite järgi. ^d 88-lt DLBCL-iga patsiendilt võetud olemasolevatele uuringueelsetele diagnostilistele kasvajakoe lõikudele tehti kesklaboris <i>post hoc</i> FISH-analüüs.	

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine ravivastuse määr (*overall response rate*, ORR), mis määrati Lugano kriteeriumidega (2014) ja mida hindas sõltumatu hindamiskomisjon (Independent Review Committee, IRC). Järelkontrolli aja mediaan oli 15,7 kuud (vahemik: 0,3 kuni 23,5 kuud). Ekspositsiooni kestuse mediaan oli 4,1 kuud (vahemik: 0 kuni 23 kuud).

Tabel 11. Efektiivsusnäitajad uuringus GCT3013-01 DLBCL-iga^a patsientidel

Tulemusnäitaja IRC hinnang	Epkoritamab (N = 139)
ORR ^b , n (%)	86 (62)
(95% CI)	(53,3; 70)
CR ^b , n (%)	54 (39)
(95% CI)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95% CI)	(16,3; 30,9)
DOR ^b	
Mediaan (95% CI), kuud	15,5 (9,7; NR)
DOCR ^b	
Mediaan (95% CI), kuud	NR (12,0; NR)
TTR, mediaan (vahemik), kuud	1,4 (1; 8,4)
CI = usaldusvahemik; CR = täielik ravivastus; DOR = ravivastuse kestus; DOCR = täieliku ravivastuse kestus; IRC = sõltumatu hindamiskomisjon; ORR = üldine ravivastuse määr; PR = osaline ravivastus; TTR = aeg ravivastuseni ^a Määratletud Lugano kriteeriumidega (2014), mida hindab sõltumatu hindamiskomisjon (IRC) ^b Hõlmas patsiente, kellel oli esmane Lugano PD või LYRIC-i IR ning hiljem PR/CR.	

Aja mediaan täieliku ravivastuseni (CR) oli 2,6 kuud (vahemik: 1,2 kuni 10,2 kuud).

Follikulaarne lümfoom

M20-638

Uuring M20-638 oli avatud, randomiseeritud, mitmekeskuseline uuring, milles hinnati epkoritamabi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga retsidiveerunud või refraktaarse follikulaarse lümfoomiga (FL) patsientidel pärast ühte eelnevat raviskeemi. Patsiendid randomiseeriti saama epkoritamabi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga või ainult lenalidomiidi ja rituksimabi. Uuringusse kaasati patsiendid histoloogiliselt kinnitatud klassikalise FL-iga (varem 1. kuni 3a FL aste) staadiumis II, III või IV, kellel ei esinenud histoloogilise transformatsiooni tunnuseid agressiivseks lümfoomiks ja kellel oli CD20+ haigus viimase representatiivse patoloogiaraporti alusel vastavalt WHO klassifikatsiooni 5. väljaandele; retsidiveerunud või refraktaarne haigus pärast vähemalt ühe eelneva antilümfoomse raviskeemi saamist, mis sisaldas anti-CD20 monoklonaalset antikeha kombinatsioonis keemiaraviga; Eastern Cooperative Oncology Group'i (ECOG) sooritusvõime skoor 0 kuni 2; dokumenteeritud refraktaarsuse puudumine lenalidomiidile; lenalidomiidiga ravi puudumine 12 kuu jooksul enne randomiseerimist; ning vajadus ravi alustamiseks uurija hinnangul sümptomite ja/või haiguskoormuse alusel (nt GELF-kriteeriumid).

Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli teadaolev kesknärvisüsteemi haaratus lümfoomi poolt, varasem allograft, teadaolev aktiivne infektsioon, teadaolev T-rakulise immuunsuse häire, kreatiniini kliirens < 50 ml/min,alaniini aminotransferaasi aktiivsus > 3 korda üle normi ülemise piiri ning kliiniliselt oluline kardiovaskulaarne haigus.

Patsiendid said epkoritamabi 28-päevaste tsükklitena kokku 12 tsükli või kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni, olenevalt sellest, kumb tekib varem.

Soovitatud epkoritamabi 3-astmeline annuse järkjärgulise suurendamise skeem oli järgmine:

- 1. tsükkel: epkoritamab 0,16 mg 1. päeval, 0,8 mg 8. päeval, 3 mg 15. päeval ja 48 mg 22. päeval
- 2. kuni 3. tsükkel: epkoritamab 48 mg 1., 8., 15. ja 22. päeval
- 4. kuni 12. tsükkel: epkoritamab 48 mg 1. päeval

Mõlemas ravirühmas manustati lenalidomiidi suukaudselt annuses 20 mg üks kord ööpäevas 1. kuni 21. päeval 12 tsükli jooksul, samal ajal kui rituksimabi manustati intravenoosselt annuses 375 mg/m² 1., 8., 15. ja 22. päeval 1. tsükli, millele järgnes manustamine 1. päeval tsüklites 2 kuni 5.

Tabelis 12 esitatud lähtetaseme demograafilised ja haigusega seotud tunnused põhinevad ravikavatsuse (ITT) populatsioonil.

Tabel 12. Retsidiveerunud või refraktaarse FL-iga patsientide demograafilised andmed ja ravieelsed näitajad uuringus M20-638

Näitajad	Epkoritamab + lenalidomiid ja rituksimab (N = 243)	Lenalidomiid ja rituksimab (N = 245)
Vanus		
Mediaan (vahemik)	60 (30, 84)	63 (24, 89)
Vanuseline jaotus, n (%)		
< 65 aastat	155 (64)	139 (57)
65 kuni < 75 aastat	68 (28)	71 (29)
≥ 75 aastat	20 (8)	35 (14)
Sugu, n (%)		
Mees	139 (57)	138 (56)
Rass, n (%)		
Valge	168 (71)	184 (76)
Aasia	63 (27)	54 (22)
Mustanahaline	6 (3)	2 (0,8)
Ameerika indiaanlane või Alaska põliselanik	0	1 (0,4)
Segarass	1 (0,4)	1 (0,4)
Ei ole teada	5	3
ECOG sooritusvõime staatus, n (%)		

0	166 (68)	170 (69)
1	72 (30)	68 (28)
2	5 (2)	7 (3)
Ann Arbori staadium, n (%)		
II	37 (15)	44 (18)
III	74 (31)	68 (28)
IV	132 (54)	133 (54)
Suure kasvajamassiga haigus ^a , n (%)	76 (32)	84 (35)
Ravieelse FLIPI skoor, n (%)		
0...1	63 (26)	56 (23)
2	79 (33)	76 (31)
3...5	100 (41)	113 (46)
Eelnevate raviskeemide arv		
Mediaan (min, max)	1 (1, 7)	1 (1, 6)
1, n (%)	145 (60)	141 (58)
2, n (%)	58 (24)	61 (25)
≥3, n (%)	40 (17)	43 (18)
Varasem SCT, n (%)	23 (10)	18 (7)
Refraktaarsus viimase raviskeemi suhtes, n (%)	84 (35)	82 (34)
Refraktaarsus nii CD20-vastase monoklonaalse antikeha kui ka alküüliva ravi suhtes, n (%)	91 (37)	91 (37)
POD24, n (%)	106 (44)	93 (38)
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FLIPI = follikulaarse lümfoomi rahvusvaheline prognostiline indeks; SCT = tüvirakkude siirdamine; POD24 = haiguse progresseerumine 24 kuu jooksul.		
^a Sõlmeline või ekstranodaalne > 6 cm.		

Efektiivsus määrati kahe esmase tulemusnäitaja alusel, milleks olid progresseerumisvaba elulemus (PFS) ja üldine ravivastuse määr (ORR), mis määrati Lugano 2014 kriteeriumide alusel sõltumatu hindamiskomisjoni (IRC) poolt. Täiendavateks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid täielik ravivastus (CR) ja üldine elumus (OS). Uuring M20-638 näitas statistiliselt olulist paranemist nii PFS-i kui ka ORR-i osas IRC hinnangu alusel epkoritamabi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga võrreldes ainult lenalidomiidi ja rituksimabiga. ITT-populatsioonis oli uuringu jälgimise mediaankestus patsientidel, kes randomiseeriti saama epkoritamabi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga, 14,8 kuud (vahemik: 0 kuni 31). Patsientidel, kes randomiseeriti saama ainult lenalidomiidi ja rituksimabi, oli see 14,6 kuud (vahemik: 0 kuni 30). Efektiivsuse tulemused on kokku võetud tabelis 13.

Tabel 13. Efektiivsusnäitajad uuringus M20-638 retsidiiveerunud või refraktaarse FL-iga patsientidel

Tulemusnäitaja ^a	Epkoritamab + lenalidomiid ja rituksimab (N = 243)	Lenalidomiid ja rituksimab (N = 245)
PFS ^b		
Sündmuste arv, n (%)	23 (9)	75 (31)
Progresseerunud haigus	19 (83)	63 (84)
Surm	4 (17)	12 (16)
Mediaan (95% CI), kuudes	NR (21,9, NR)	11,2 (10,5, NR)
Riskitiheduste suhe ^c (95% CI)	0,21 (0,13; 0,33)	
p-väärtus ^d	< 0,0001	
ORR ^{b, e} , n (%)	111 (96)	94 (81)

(95% CI)	(90,2; 98,6)	(72,7; 87,7)
p-väärtus ^f	< 0,0001	
CRR ^b , n (%)	181 (74)	106 (43)
(95% CI)	(68,5; 79,8)	(37,0; 49,7)
p-väärtus ^f	< 0,0001	
OS		
Sündmuste arv, n (%)	10 (4,1)	25 (10,2)
Mediaan (95% CI), kuudes	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
HR (95% CI) ^g	0,38 (0,18; 0,80)	

PFS = progressioonivaba elulemus; CI = usaldusvahemik; NR = ei saavutatud; CRR = täielik ravivastuse määr; ORR = üldine ravivastuse määr; OS = üldine elumus

^a Määratletud Lugano kriteeriumide alusel PET-CT (2014) abil, hindas sõltumatu hindamiskomisjon (IRC).

^b PFS, ORR ja CRR näitasid statistilist paremust epkoritamabi kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga saanud rühmas võrreldes lenalidomiidi ja rituksimabi rühmaga 10. jaanuari 2025 andmete seisuga, mille jälgimise mediaankestus oli 10,4 kuud.

^c Coxi proportsionaalsete riskide mudeli riskitiheduste suhe, stratifitseeritud haiguse anamneesi ja piirkonna järgi.

^d Log-rank testi p-väärtus (ühepoolne), stratifitseeritud haiguse anamneesi ja piirkonna järgi.

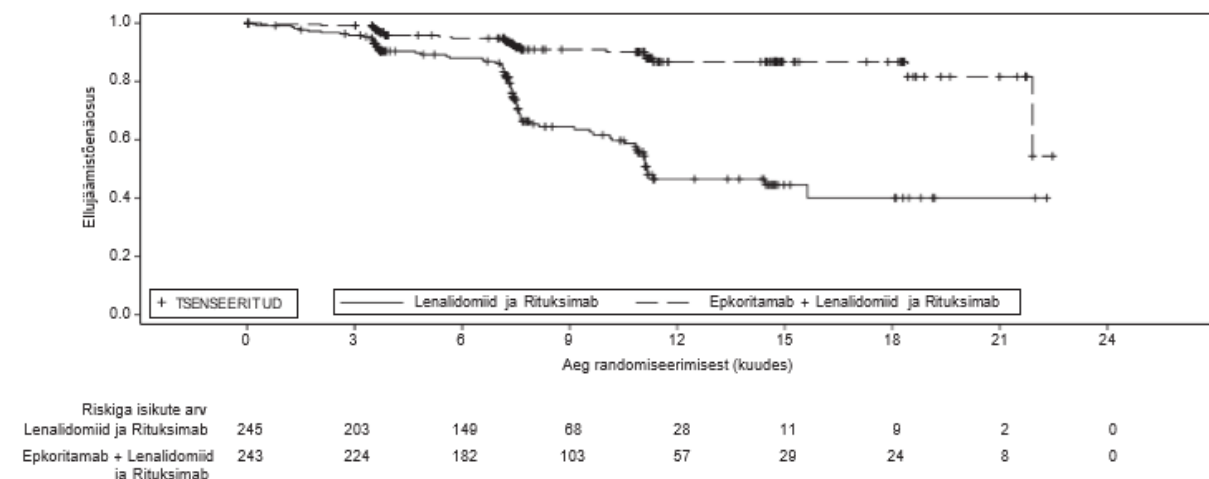
^e ORR on määratletud kui patsientide osakaal, kellel saavutati parim üldine ravivastus (BOR) CR või PR Lugano kriteeriumide alusel PET-CT (2014) abil; ORR-i testiti esimesel 232-l randomiseeritud patsiendil, 116 kummaski rühmas.

^f p-väärtus (ühepoolne) põhineb Cochran–Mantel–Haenszeli testil, stratifitseeritud haiguse anamneesi ja piirkonna järgi.

^g OS-i analüüs ei saavutanud 24. mai 2025 andmete seisuga statistilist olulisust ning seda testitakse uuesti hilisemal ajahetkel.

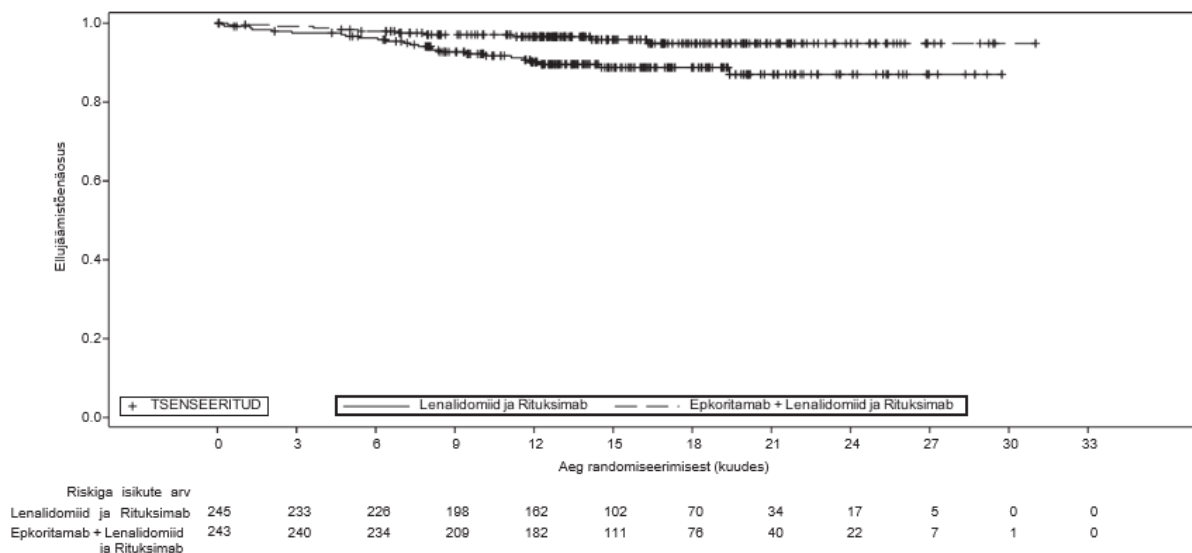
Kaplani–Meieri kõver PFS-i kohta, mis määrati Lugano 2014 kriteeriumide alusel IRC hinnangu järgi, on esitatud joonisel 1.

Joonis 1. Kaplani–Meieri kõver PFS-i kohta (ITT-populatsioon), uuring M20-638



Kaplani–Meieri kõver OS-i kohta on esitatud joonisel 2.

Joonis 2. Kaplani–Meieri kõver OS-i kohta (ITT-populatsioon), uuring M20-638



GCT3013-01

Uuring GCT3013-01 oli avatud, mitme kohordiga mitmekeskuseline ühe ravirühmaga uuring, kus hinnati epkoritamabi kasutamist monoterapiana retsidiiveeruva või refraktaarse follikulaarse lümfoomiga patsientidel pärast kahte või enam süsteemset ravi. Uuring sisaldas annuse ülestiitrimise osa, laiendatud osa ja kolmeastmelise ülestiitrimisega annuse optimeerimise osa. Laiendatud osa hõlmas agressiivse mitte-Hodgkini lümfoomiga (aNHL) kohorti, indolentse mitte-Hodgkini lümfoomiga (iNHL) kohorti ja mantelrakulise lümfoomiga (MCL) kohorti. Follikulaarse lümfoomiga patsiendid kuulusid kesksesse iNHL-kohorti. Uuringusse kaasatud patsientidel pidi olema esindusliku patoloogiaaruande põhjal dokumenteeritud CD20+ küps B-rakuline kasvaja vastavalt WHO klassifikatsioonile 2016 või WHO klassifikatsioonile 2008, histoloogiliselt kinnitatud follikulaarne lümfoom I kuni IIIA staadiumis, mis oli esmasel diagnoosimisel ilma kliiniliste või patoloogiliste transformatsioonitunnusteta. Kõigil patsientidel oli pärast viimast eelnevat ravi retsidiiveerunud või sellele refraktaarne haigus, mida oli eelnevalt ravitud vähemalt kahe süsteemse kasvavastase raviga, sealhulgas vähemalt ühe CD20-vastase monoklonaalset antikeha sisaldava ravimiga ja alküüliva aine või lenalidomiidiga. Uuringust jäeti välja kesknärvisüsteemi (KNS) haarava lümfoomiga patsiendid, eelnevalt allogeense HSCT-ga või soliidorgani siirdamisega ravitud, krooniliste infektsioonhaigustega, teadaoleva T-rakulise immuunsuse häirega patsiendid ja patsiendid, kellel oli kreatiniini kliirens alla 45 ml/min,alaniini aminotransferaasi aktiivsus > 3 korda üle normi ülempiiri ning südame väljutusfraktsioon alla 45%. Efektivsust hinnati 128 patsiendil, kes olid saanud epkoritamabi subkutaanselt (s.c.) 4-nädalaste ehk 28-päevaste tsüklitena. Epkoritamabi manustati monoterapiana kaheastmelise annuse ülestiitrimise skeemi järgi järgmiselt:

- 1. tsükel: epkoritamab 0,16 mg 1. päeval, 0,8 mg 8. päeval, 48 mg 15. päeval ja 48 mg 22. päeval
- 2. kuni 3. tsükel: epkoritamab 48 mg 1., 8., 15. ja 22. päeval
- 4. kuni 9. tsükel: epkoritamab 48 mg 1. ja 15. päeval
- 10. ja järgmised tsüklid: epkoritamab 48 mg 1. päeval

Patsiendid said epkoritamabi kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

Alustatud tsüklite mediaanarv oli 8 ja 60% said 6 tsüklit.

Patientide demograafilised andmed ja algnäitajad on esitatud tabelis 14.

Tabel 14. Follikulaarse lümfoomiga patsientide demograafilised andmed ja ravieelsed näitajad uuringus GCT3013-01

Näitajad	(N = 128)
Vanus	
Mediaan, aastates (min, max)	65 (39, 84)
< 65 aastat, n (%)	61 (48)
65 kuni < 75 aastat, n (%)	50 (39)
≥ 75 aastat, n (%)	17 (13)
Mehed (%)	79 (62)
Rass, n (%)	
Valge	77 (60)
Aasia	7 (6)
Muu	2 (1,6)
Ei ole teada	42 (33)
ECOG sooritusvõime staatus; n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Eelnevate ravide arv, n (%)	
Mediaan (min, max)	3 (2, 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥ 4	40 (31)
Ann Arbori staadium; (%)	
Staadium III/IV	109 (85)
Ravieelne FLIPI, n (%)	
2	31 (24)
3...5	78 (61)
Suure kasvajamassiga haigus n (%)	33 (26)
Eelnev ravi; n (%)	
Autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine	24 (19)
Ravi kimäärset antigeenireseptorit (CAR) kandvate T-rakkudega	6 (5)
Ravi rituksimabi + lenalidomiidiga	27 (21)
PI3K inhibiitor	29 (23)
Haiguse progresseerumine 24 kuu jooksul pärast esimest süsteemset ravi	67 (52)
Refraktaarsus:	
≥ 2 eelneva järjestikuse lümfoomivastase ravi suhtes	70 (55)
viimase süsteemse antineoplastilise ravi suhtes	88 (69)
eelneva CD20-vastase monoklonaalse antikeha suhtes	101 (79)
nii CD20-vastase monoklonaalse antikeha kui ka alküüüliiva ravi suhtes	90 (70)

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine ravivastuse määr (*overall response rate*, ORR), mis määrati Lugano kriteeriumidega (2014) ja mida hindas sõltumatu hindamiskomisjon (Independent Review Committee, IRC). Järelkontrolli mediaanne aeg ravivastuse kestuse suhtes oli 16,2 kuud. Efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 15.

Tabel 15. Efektiivsusnäitajad uuringus GCT3013-01 follikulaarse lümfoomiga patsientidel

Tulemusnäitaja^a IRC hinnang	Epkoritamab (N = 128)
ORR ^b , n (%)	106 (83)
(95% CI)	(75,1; 88,9)
CR ^b , n (%)	81 (63)

Tulemusnäitaja^a IRC hinnang	Epkoritamab (N = 128)
(95% CI)	(54,3; 71,6)
PR ^b , n (%)	25 (20)
(95% CI)	(13,1; 27,5)
DOR ^b	
Mediaan (95% CI), kuudes	21,4 (13,7; NR)
DOCR ^b	
Mediaan (95% CI), kuudes	NR (21,4; NR)
12 kuu hinnanguline näitaja, % (95% CI)	78,6 (67,3; 86,4)
TTR, mediaan (vahemik), kuudes	1,4 (1; 3)
CI = usaldusvahemik; CR = täielik ravivastus; DOR = ravivastuse kestus; DOCR = täieliku ravivastuse kestus; IRC = sõltumatu hindamiskomisjon; ORR = üldine ravivastuse määr; PFS = progressioonivaba elulemus; TTR = aeg ravivastuse tekkeni	
^a Määratletud Lugano kriteeriumidega (2014), hindas sõltumatu hindamiskomisjon (IRC)	
^b Hõlmas patsiente, kellel oli esmane Lugano PD või LYRIC-i IR ning hiljem PR/CR	

Aja mediaan täieliku ravivastuseni oli 1,5 kuud (vahemik: 1,2 kuni 11,1 kuud).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada epkoritamabiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta küpsete B-rakuliste pahaloomuliste kasvaja ravivastuse pediaatriliste uuringute programmi alusel kinnitatud näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Tingimustega müügiluba

Ravimpreparaadil on tingimustega müügiluba. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Epkoritamab monoteerapiana

Populatsiooni farmakokineetikat pärast epkoritamabi subkutaanset manustamist kirjeldati kahekambri mudeli abil, mis hõlmab esimese astme subkutaanset imendumist ja ravimi sihtmärgiga seotud eliminatsiooni. Täheldati epkoritamabi mõõdukat kuni suurt farmakokineetilist varieeruvust, mida iseloomustab epkoritamabi FK parameetrite interindividuaalne varieeruvus (IIV) variatsioonikordajaga (CV) vahemikus 25,7% kuni 137,5%.

Uuringus GCT3013-01 LBCL-iga patsientidel individuaalselt hinnatud ekspositsiooni alusel, kasutades populatsiooni farmakokineetilist modelleerimist, on pärast epkoritamabi soovitatava kaheastmelise annuse ülestiitrimise skeemi järgi manustatud 48 mg s.c. annust epkoritamabi geomeetriline keskmine (% CV) C_{max} 10,8 µg/ml (41,7%) ja $AUC_{0...7d}$ 68,9 päeva*µg/ml (45,1%) iganädalase annustamisskeemi lõpus. C_{trough} 12. nädalal on 8,4 µg/ml (53,3%). Epkoritamabi geomeetriline keskmine (% CV) C_{max} on 7,52 µg/ml (41,1%) ja $AUC_{0...14d}$ 82,6 päeva*µg/ml (49,3%) iga kahe nädala järel annustamisskeemi lõpus. Iga kahe nädala järel skeemi korral on C_{trough} 4,1 µg/ml (73,9%). Epkoritamabi geomeetriline keskmine (% CV) C_{max} on 4,76 µg/ml (51,6%) ja $AUC_{0...28d}$ 74,3 päeva*µg/ml (69,5%) tasakaaluseisundis iga nelja nädala järel annustamisskeemi kestel. Iga nelja nädala järel skeemi korral on C_{trough} 1,2 µg/ml (130%).

Epkoritamabi ekspositsiooniparameetrid follikulaarse lümfoomiga patsientidel olid kooskõlas ekspositsiooniparameetritega, mida täheldati LBCL-iga patsientidel. Follikulaarse lümfoomiga osalejatel, kes said ravi kolmeastmelise annuse ülestiitrimise skeemi järgi ja kaheastmelise annuse ülestiitrimise skeemi järgi, olid epkoritamabi ekspositsiooni väärtused sarnased, välja arvatud kolmeastmelise annuse ülestiitrimise skeemi korral eeldatavad ajutised väiksemad minimaalsed kontsentratsioonid 1. tsükli 15. päeval pärast teist vaheannust (3 mg) võrreldes kaheastmelise annuse ülestiitrimise skeemi järgi manustatud esimese 48 mg täisannuse järgsete väärtustega.

Imendumine

LBCL-iga patsientidel, kes said 48 mg täisannuse, saabus maksimaalne kontsentratsioon (T_{max}) ligikaudu 3...4 päeva jooksul.

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetilise modelleerimise põhjal on geomeetriline keskmine (% CV) tsentraalne jaotusruumala 8,27 l (27,5%) ja tasakaaluseisundi näiv jaotusruumala on 25,6 l (81,8%).

Biotransformatsioon

Epkoritamabi metaboolset rada ei ole otseselt uuritud. Sarnaselt teiste terapeutiliste valkudega laguneb epkoritamab kataboolsete radade kaudu eeldatavasti väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks.

Eritumine

Epkoritamab läbib eeldatavasti küllastuva sihtmärgi vahendusel toimuva kliirensi. Geomeetriline keskmine (% CV) kliirens (l/ööpäevas) on 0,441 (27,8%). Epkoritamabi poolväärtusaeg sõltub kontsentratsioonist. Populatsiooni farmakokineetilisest mudelist tuletatud geomeetriline keskmine poolväärtusaeg epkoritamabi täisannuse (48 mg) puhul oli 22...25 päeva, sõltuvalt annustamise sagedusest.

Epkoritamab kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga

Epkoritamabi manustamisel kombinatsioonis lenalidomiidi ja rituksimabiga ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi epkoritamabi farmakokineetikas (1. tsükli AUC ja 1. kuni 3. tsükli C_{avg} geomeetrilise keskmise erinevus vastavalt 2% ja 23,7%) võrreldes epkoritamabi manustamisega monoteraapiana.

Patsientide erirühmad

Kliiniliselt olulisi toimeid epkoritamabi farmakokineetikale (1. tsükli AUC ligikaudu 36% piires) ei täheldatud vanuse (20 kuni 89 aastat), soo või rassi/etnilise kuuluvuse (valge, asiaat ja muu), kerge kuni mõõduka neerukahjustuse (kreatiniini kliirens $CL_{Cr} \geq 30$ ml/min kuni $CL_{Cr} < 90$ ml/min) ja kerge maksakahjustuse (üldbilirubiin $\leq$ ULN ja ASAT $>$ ULN või üldbilirubiin 1 kuni 1,5 korda ULN ja mis tahes ASAT) põhjal pärast kehamaasi erinevuste arvesse võtmist. Raske kuni lõppstaadiumis neeruhaigusega ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) või raske maksakahjustusega (üldbilirubiin $>$ 3 korda ULN ja mis tahes ASAT) patsiente ei ole uuritud. Mõõduka maksakahjustuse kohta on väga vähe andmeid (üldbilirubiin $>$ 1,5 kuni 3 korda ULN ja mis tahes ASAT, $N = 1$). Seetõttu on neis rühmades epkoritamabi farmakokineetika teadmata.

Nagu teistegi terapeutiliste valkude puhul, on ka kehakaalul (39 kuni 172 kg) statistiliselt oluline mõju epkoritamabi farmakokineetikale. Ekspositsiooni-ravivastuse analüüsi ja kliiniliste andmete põhjal, võttes arvesse ekspositsioone patsientidel, kellel on kas väike kehakaal (nt 46 kg) või suur kehakaal (nt 105 kg), ja kehakaalukategooriate lõikes (< 65 kg, $65...< 85$, ≥ 85) ei ole mõju ekspositsioonidele kliiniliselt oluline.

Lapsed

Epkoritamabi farmakokineetika lastel ei kindlaks tehtud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomade farmakoloogia ja/või toksikoloogia

Epkoritamabiga ei ole loomadel reproduktsiooni- ega arengutoksilisuse uuringuid läbi viidud. Makaakidel täheldati üldiselt epkoritamabi farmakoloogilise toimemehhanismiga kooskõlas olevaid toimeid. Need leiud hõlmasid annusega seotud kõrvaltoimeid (sh oksendamine, aktiivsuse langus ja suremus suurte annuste korral) ja tsütokiini vabanemist, pöörduvaid hematoloogilisi muutusi, pöörduvat B-rakkude arvu vähenemist perifeerses veres ja pöörduvat lümfirakkude vähenemist sekundaarsetes lümfikudedes.

Mutageensus

Epkoritamabiga ei ole mutageensusu uuringuid läbi viidud.

Kartsinogeensus

Epkoritamabiga ei ole kartsinogeensusu uuringuid läbi viidud.

Fertiilsuse kahjustus

Epkoritamabiga ei ole fertiilsuse loomkatseid läbi viidud, kuid 5-nädalase intravenoosse üldise toksilisuse uuringus ei põhjustanud epkoritamab isaste või emaste makaakide reproduktiivorganites toksikoloogilisi muutusi annustes kuni 1 mg/kg/nädalas. Suurte annuste manustamisel makaakidele oli AUC ekspositsioon (aja keskmine 7 päeva jooksul) sarnane soovitatavat annust saavatel patsientidel ($AUC_{0...7d}$) täheldatuga.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaatrihüdraat
Äädikhape
Sorbitool (E420)
Polüisorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimite ja/või lahjendustega segada, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

2 aastat

Ettevalmistatud epkoritamab

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, sh kuni 12 tunni jooksul toatemperatuuril (20 °C...25 °C).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui ettevalmistamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Minimeerige kokkupuudet päevavalgusega. Laske epkoritamabi lahusel enne manustamist toatemperatuurini soojeneda. Kasutamata epkoritamabi lahus visatakse ära pärast lubatud säilitusaega.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ja transportida külmas (2 °C kuni 8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasviaal, millel on fluoropolümeeriga kaetud kontaktpinnaga bromobutüülkummist punnkork, mis on kinnitatud alumiiniumümbrisega ja kaetud oranži eemaldatava plastkattega ning mis sisaldab 48 mg epkoritamabi 0,8 ml süstelahuses.

Igas karbis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Epkoritamabi peab ette valmistama ja subkutaanse süstena manustama tervishoiutöötaja.

Iga epkoritamabi viaal on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Iga viaal on ületäidetud mahus, mis võimaldab viaalist võtta märgistusel näidatud koguse.

Epkoritamabi manustatakse 28-päevaste tsüklite jooksul, järgides lõigus 4.2 toodud annustamisskeemi.

Epkoritamabi tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida osakeste ja värvuse muutuste suhtes.

Süstelahus peab olema värvitu kuni kollakas lahus. Lahust ei tohi kasutada, kui selle värvus on muutunud, see on hägune või sisaldab võõrosakesi.

48 mg täisannuse valmistamise juhised – lahjendamine ei ole vajalik

Tepkinly 48 mg viaalis on kasutusvalmis lahus, mida ei ole vaja enne manustamist lahjendada.

Epkoritamabi ettevalmistamisel tuleb kasutada aseptilist tehnikat. Lahuse filtreerimine ei ole vajalik.

1) Valmistage epkoritamabi viaal ette

- Võtke külmkapist üks **oranži** kattega 48 mg epkoritamabi viaal.
- Laske viaalil toatemperatuurini soojeneda (mitte kauem kui 1 tund).
- Pöörake epkoritamabi viaali õrnalt.

ÄRGE viaali keerutage ega tugevalt loksutage.

2) Tõmmake annus süstlasse

Tõmmake süstlasse **0,8 ml epkoritamabi**.

3) Sildistage süstal

Sildistage süstal, märkides sildile ravimi nime, annuse tugevuse (48 mg), kuupäeva ja kellaaja.
Kasutusvalmis epkoritamabi säilitamine vt lõik 6.3.

4) Visake viaal ja kasutamata jäänud epkoritamab ära kohalike nõuete kohaselt.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1759/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. september 2023
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17. juuli 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu/en>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSTEGA MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Rentschler Biopharma Inc.
27 Maple Street
Milford, MA 01757
USA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

AbbVie S.r.l.
S.R. 148 Pontina, km 52 SNC
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
ITAALIA

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9, mille kohaselt peab müügiloa hoidja esitama ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Riski minimeerimise lisameetmed CRS-i ja ICANS-i oluliste tuvastatud riskide minimeerimiseks hõlmavad patsiendikaarti, mis on mõeldud epkoritamabiga ravi saavatele patsientidele.

Enne epkoritamabi turuletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja kooskõlastama liikmesriigi pädeva ametiasutusega teabematerjalide vormi ja sisu, sealhulgas teavitamiskanalid, levitamiskiisid ja programmi muud aspektid.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus epkoritamabi turustatakse, on epkoritamabi eeldatavalt väljakirjutavatel tervishoiutöötajatel ja epkoritamabiga ravi saavatel patsientidel juurdepääs/neile antakse patsiendikaart, mis teavitab ja selgitab patsientidele CRS-i ja ICANS-i riske.

Patsiendikaart sisaldab järgmisi põhisõnumeid.

- Teave CRS-i ja ICANS-i nähtude/sümptomite kohta.
- Meeldetuletus patsientidele, et nad peavad kohe pöörduma oma tervishoiutöötajate/kiirabi poole, kui märkavad mõnda CRS-i või ICANS-i nähtu või sümptomit.
- Patsienti mis tahes ajal (sealhulgas hädaolukorras) ravivatele tervishoiutöötajatele mõeldud hoiatus, et patsient kasutab epkoritamabi.
- Epkoritamabi määranud arsti kontaktandmed.

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSTEGA MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimustega müügiloa saanud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Et kinnitada epkoritamabi ohutust ja efektiivsust retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakk-lümfoomi ravis pärast kahte või enam süsteemset ravi, tuleb esitada uuringu GCT3013-05 esmane (sh lõplik OS-i analüüs) ja lõplik kliinilise uuringu aruanne.	
- Kliinilise uuringu aruande esmane analüüs (sh lõplik OS-i analüüs) – tähtaeg 2. kvartal 2026	2. kvartal 2026
- Lõplik kliinilise uuringu aruanne – tähtaeg 1. kvartal 2029	1. kvartal 2029
Et kinnitada epkoritamabi ohutust ja efektiivsust retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakk-lümfoomi ravis pärast kahte või enam süsteemset ravi, peab müügiloa hoidja esitama lõpliku kliinilise ja statistilise aruande uuringu GCT3013-01 keskse agressiivse mitte-Hodgkini lümfoomi kohordi kohta.	3. kvartal 2027
Et kinnitada epkoritamabi ohutust ja efektiivsust retsidiveerunud/refraktaarse follikulaarse lümfoomi ravis pärast kahte või enam süsteemset ravi, tuleb esitada olulise uuringu GCT3013 01 indolentse mitte Hodgkini lümfoomi laienduskohordi ja uuringu GCT3013 01 follikulaarse lümfoomi optimeerimiskohordi andmed	
- Indolentse mitte Hodgkini lümfoomi laienduskohordi lõplikud kliinilise uuringu aruanded – tähtaeg 2. kvartal 2028	2. kvartal 2028
- Follikulaarse lümfoomi optimeerimiskohordi lõplik kliinilise uuringu aruanne – tähtaeg 3. kvartal 2029	3. kvartal 2029
Et kinnitada epkoritamabist saadavat kasu retsidiveerunud/refraktaarse follikulaarse lümfoomi ravis, viib müügiloa hoidja läbi III faasi uuringu (uuring M20-638) epkoritamabi ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks kombinatsioonis R ² -ga võrreldes ainult R ² -ga retsidiveerunud või refraktaarse follikulaarse lümfoomiga uuringus osalejatel pärast vähemalt üht varasemat CD20-vastast ravi sisaldavat keemia-immuunravi skeemi. Esitatakse lõplik kliinilise uuringu aruanne. Lõpliku kliinilise uuringu aruande tähtaeg – 4. kvartal 2034.	4. kvartal 2034

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tepkinly 4 mg/0,8 ml süstelahus
epcoritamabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 4 mg epkoritamabi 0,8 ml-s, kontsentratsiooniga 5 mg/ml.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumatsetaatrihüdraat, äädikhape, sorbitool (E420), polüsorbaat 80, süstevesi.
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
4 mg/0,8 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

0,16 mg ja 0,8 mg annuste jaoks tuleb enne subkutaanset manustamist lahjendada.
3 mg annuse jaoks ei ole vaja lahjendada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ava siit

Lisateavet Tepkinly kohta leiate veebisaidilt www.tepkinly.eu või selle koodi skaneerimisel.
Lisada QR-kood

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida külmas.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1759/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Tepkinly 4 mg/0,8 ml süstevedelik
epcoritamabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,8 ml

6. MUU

AbbVie (logona)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tepkinly 48 mg süstelahus
epcoritamabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 48 mg epkoritamabi 0,8 ml-s, kontsentratsiooniga 60 mg/ml.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumatsetaatrihüdraat, äädikhape, sorbitool (E420), polüsorbaat 80, süstevesi.
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ava siit

Lisateavet Tepkinly kohta leiate veebisaidilt www.tepkinly.eu või selle koodi skaneerimisel.

Lisada QR-kood

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida külmas.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1759/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Tepkinly 48 mg süstelahus
epcoritamabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,8 ml

6. MUU

AbbVie (logona)

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Tepkinly 4 mg/0,8 ml süstelahus epkoritamab (*epcoritamabum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
 - Arst annab teile patsiendikaardi. Lugege seda tähelepanelikult ja järgige selles antud juhiseid. Kandke patsiendikaarti alati endaga kaasas.
 - Näidake patsiendikaarti alati igale arstile või meditsiiniõele, kellega te kohtute, või kui lähete haiglasse.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tepkinly ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tepkinly kasutamist
3. Kuidas Tepkinlyt manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tepkinlyt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tepkinly ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Tepkinly

Tepkinly on vähiravim, mis sisaldab toimeainet epkoritamabi.

Tepkinlyt kasutatakse ainsa ravimina (monoteraapia) täiskasvanud patsientide raviks, kellel on verevähk, mida nimetatakse difuusseks B-suurrakk-lümfoomiks või follikulaarseks lümfoomiks, kui haigus on tagasi tulnud või ei allunud varasemale ravile pärast vähemalt kahte eelnevat ravikuuri.

Tepkinlyt kasutatakse koos (kombinatsioonis) lenalidomiidi ja rituksimabiga follikulaarse lümfoomiga (FL) täiskasvanud patsientide raviks, kelle haigus on tagasi tulnud või ei ole allunud varasemale ravile.

Kuidas Tepkinly toimib

Epkoritamab on spetsiaalselt loodud selleks, et aidata immuunsüsteemil endal vähi (lümfoomi) rakke rünnata. Epkoritamab toimib, kinnitades teie immuunrakkude ja vähirakkude külge ja viies need omavahel kokku, et teie immuunsüsteem saaks hävitada vähirakud.

2. Mida on vaja teada enne Tepkinly kasutamist

Tepkinlyt ei tohi kasutada,

- kui olete epkoritamabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Tepkinly manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tepkinly kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on praegu või on varem olnud probleeme närvisüsteemiga – näiteks krampihoogusid;
- kui teil on infektsioon;
- kui te plaanite vaktsineerimist või teate, et teil võib olla vaja lähitulevikus ennast vaktsineerida lasta.

Kui midagi ülaltoodust kehtib teie kohta (või te ei ole selles kindel), pidage enne Tepkinly kasutamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Arst või meditsiiniõde teeb teile enne epkoritamabiga ravi alustamist ja ravi ajal vereanalüüse, et kontrollida teie antikehade sisaldust, mis võib viidata infektsiooni riskile ning eriravi vajadusele.

Teatage kohe oma arstile, kui teil tekivad ükskõik millise allpool loetletud kõrvaltoime sümptomid Tepkinlyga ravimise ajal või pärast ravi. Te võite vajada täiendavaid ravimeid.

- **Tsütokiinide vabanemise sündroom** – eluohtlik seisund, mis põhjustab palavikku, oksendamist, hingamisraskust/hingeldust, külmavärinaid, kiiret südame löögisagedust, peavalu ja pearinglust või joobnud tunnet ning on seotud T-rakke stimuleerivate ravimitega.
 - Enne iga nahaalust süstet võidakse teile manustada ravimeid, mis aitavad vähendada tsütokiinide vabanemise sündroomi võimalikke toimeid.
- **Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos (HLH)** – harvaesinev seisund, mille korral immuunsüsteem toodab liiga palju muidu normaalseid nakkuse vastu võitlevaid rakke, mida nimetatakse histiotsüütideks ja lümfotsüütideks. See võib põhjustada maksa ja/või põrna suurenemist, südameprobleeme ja neerutalitluse häireid. Sümptomiteks võivad olla palavik, nahalööve, lümfisõlmede suurenemine, hingamisprobleemid ja kergesti tekkivad verevalumid. Teatage kohe oma arstile, kui teil tekivad üheaegselt need sümptomid.
- **Immuunefektorrakudega seotud neurotoksilisuse sündroom**
 - sümptomite hulka võivad kuuluda keelelised raskused (sh kõnes, mõistmisel, kirjutamisel ja lugemisel), uimasus, segasus/desorientatsioon, lihaskrambid, krampihood, ajuturse ja mälukaotus.
- **Infektsioonid** – teil võivad tekkida infektsiooninähud (nagu 38 °C või kõrgem palavik, külmavärinad, köha või valulik urineerimine), mis võivad erineda olenevalt sellest, millises kehapiirkonnas infektsioon tekib.
- **Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)** - selle tõsise ja potentsiaalselt surmaga lõppeva aju seisundi sümptomiteks võivad olla ähmane nägemine, nägemise kaotus või kahekordne nägemine, rääkimisraskused, käe või jala nõrkus või kohmakus, kõndimisviisi muutus või tasakaalu probleemid, isiksuse muutused, mõtlemise ja mälu muutused ja orienteerumiskõhvimine, mis põhjustavad segasust. Need sümptomid võivad alata mitu kuud pärast ravi lõppu ning need arenevad tavaliselt aeglaselt ja järk-järgult nädalate või kuude jooksul. On oluline, et ka teie lähedased või hooldajad oleksid nendest sümptomitest teadlikud, kuna nad võivad märgata sümptomeid, millest te pole teadlikud.
- **Tuumori lüüsi sündroom** – mõnedel inimestel võivad tekkida veres muutused teatud soolade sisalduses, mis on tingitud ravieest kiirest vähirakkude lagunemisest. Seda nimetatakse tuumori lüüsi sündroomiks (TLS).
 - Selle seisundi suhtes kontrollimiseks teeb arst või meditsiiniõde teile vereanalüüse. Enne iga nahaalust süstet peate olema saanud piisavalt palju vedelikku ning teile võidakse anda teisi ravimeid, mis aitavad vähendada kusihappe sisaldust ja võimalikke tuumori lüüsi sündroomi mõjusid.
- **Kasvaja ajutine ägenemine** – kui teie vähk hakkab hävima, võib see reageerida ja näiliselt halveneda – seda nimetatakse kasvaja ajutiseks ägenemiseks.

Lapsed ja noorukid

Tepkinlyt ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel, sest puudub teave Tepkinly kasutamise kohta selles vanuserühmas.

Muud ravimid ja Tepkinly

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või kasutate, olete hiljuti võtnud või kasutanud või kavatsete võtta või kasutada mis tahes muid ravimeid. See hõlmab ka retseptita ostetud ravimeid ja taimseid ravimeid.

Rasedus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Ärge kasutage Tepkinlyt raseduse ajal, sest see võib mõjutada teie sündimata last. Enne ravi alustamist võib arst paluda teil teha rasedustesti.

Rasestumisvastased vahendid

Kui olete rasestumisvõimeline naine, peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, et vältida rasestumist Tepkinly manustamise ajal ja vähemalt 4 kuud pärast viimast Tepkinly annust. Kui rasestute selle aja jooksul, peate kohe rääkima oma arstiga.

Pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega sobivate rasestumisvastaste vahendite teemal.

Imetamine

Te ei tohi imetada Tepkinly kasutamise ajal ja vähemalt 4 kuud pärast viimast annust. Ei ole teada, kas Tepkinly imendub rinnapiima ja kas see võib mõjutada teie last.

Viljakus

Tepkinly toime meeste ja naiste viljakusele ei ole teada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Võimalike ICANS-i sümptomite tõttu tuleb olla ettevaatlik autojuhtimise, jalgrattasõidu, rasketehnika või potentsiaalselt ohtlike masinate kasutamise ajal. Kui teil on praegu sellised sümptomid, vältige neid tegevusi ja pöörduge oma arsti, meditsiiniõe või apteekri poole. Lisateavet kõrvaltoimete kohta vt lõik 4.

Tepkinly sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Tepkinly sisaldab sorbitooli

Ravim sisaldab 28,8 mg sorbitooli ühes viaalis, mis vastab 27,33 mg/ml.

Tepkinly sisaldab polüsorbaati

Ravim sisaldab 0,42 mg polüsorbaati 80 ühes viaalis, mis vastab 0,4 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Öelge oma arstile, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Tepkinlyt manustatakse

Teie ravi eest hoolitseb vähiravis kogenud arst. Järgige raviplaani, mida arst on teile selgitanud.

Tepkinlyt manustab teile arst või meditsiiniõde nahaaluse süstena.

Tepkinlyt manustatakse teile 28-päevaste tsüklitena teile määratud annustamisskeemi kohaselt, mille on koostanud teie arst.

Tepkinlyt manustatakse teile ainsa ravimina järgmise skeemi järgi

Tsükkel	Tepkinly annustamisskeem
1. kuni 3. tsükkel	Iga nädal
4. kuni 9. tsükkel	Iga kahe nädala järel
10. ja järgmised tsüklid	Iga nelja nädala järel

Tepkinlyt koos lenalidomiidi ja rituksimabiga manustatakse teile järgmise skeemi järgi

Tsükkel	Tepkinly annustamisskeem
1. kuni 3. tsükkel	Iga nädal
4. kuni 12. tsükkel	Iga nelja nädala järel

Lenalidomiidi manustatakse teile iga päev (1. kuni 21. päeval) ravi ajal (1. kuni 12. tsükkel).

Ritüksimabi manustatakse teile 1. tsükli jooksul iga nädal ja 2. kuni 5. tsükli jooksul iga nelja nädala järel.

Enne Tepkinly manustamist võidakse teile anda teisi ravimeid. See aitab ära hoida 1. tsükli (ja potentsiaalselt tulevaste tsüklite) reaktsioone, nagu tsütokiinide vabanemise sündroom ja palavik. Nende ravimite hulka võivad kuuluda

- kortikosteroidid – näiteks deksametasoon, prednisoloon või samaväärne;
- antihistamiin – näiteks difenhüdramiin;
- paratsetamool.

Tepkinly saamise esimesel kuul (1. tsükli):

- on teil tähtis olla hästi hüdreeritud. Arst võib anda teile seepärast juhise juua päeval enne Tepkinly saamist ja päeval pärast selle saamist rohkelt vett. Tepkinly saamise päeval võib arst manustada teile vedelikke veeni sisestatud nõela kaudu (intravenoosselt);
- kui võtate kõrge vererõhu ravimeid, võib arst anda teile juhise katkestada ravi ajaks Tepkinlyga lühikeseks ajaks nende võtmine.

Kui teil on difuusne B-suurrakklümfoom (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL)

Esimene Tepkinly täisannus (48 mg) manustatakse teile 1. tsükli 15. päeval.

Kui teil on follikulaarne lümfoom (FL)

Esimene Tepkinly täisannus (48 mg) manustatakse teile 1. tsükli 22. päeval.

Teie arst jälgib, kuidas teie ravi toimib. Teile manustatakse Tepkinlyt ainsa ravimina seni, kuni arst arvab, et te saate ravist kasu.

Tepkinlyt koos lenalidomiidi ja rituksimabiga manustatakse teile kokku 12 tsüklit.

Teatud kõrvaltoimete ilmnemisel võib arst ravi Tepkinlyga edasi lükata või täielikult lõpetada.

Kui te unustate Tepkinlyt kasutada

Kui te unustate arsti vastuvõtu või jätate sinna minemata, leppige kohe kokku uus vastuvõtuaeg. Et ravitoime oleks täielik, on väga oluline, et te ei jätaks vahele mitte ühtegi annust.

Kui te lõpetate Tepkinly kasutamise

Ärge lõpetage ravi Tepkinlyga enne, kui olete seda oma arstiga arutanud, sest ravi lõpetamine võib teie seisundit halvendada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Teatage kohe oma arstile, kui märkate mõnda alljärgnevatest tõsiste kõrvaltoimete sümptomitest. Teil võib tekkida ainult üks või mõni neist sümptomitest.

Tsütokiinide vabanemise sündroom (*cytokine release syndrome, CRS*) (väga sage: võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

Sümptomite hulka võivad kuuluda

- palavik
- oksendamine
- pearinglus või joobnud tunne
- külmavärinad
- kiire südame löögisagedus
- hingamisraskus/hingeldus
- peavalu.

Immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS*) (sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- toime teie närvisüsteemile, mille sümptomid võivad ilmned mõni päev või nädal pärast süstimist, võib esialgu olla vähene. Mõned neist sümptomitest võivad olla tõsise immuunreaktsiooni nähud, mida nimetatakse „immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomiks“ (ICANS). Sümptomite hulka võivad kuuluda
 - kõne- või kirjutamisprobleemid
 - uimasus
 - segasus/desorientatsioon
 - lihasehõõr
 - krampid
 - mälukaotus.

Tuumori lüüsi sündroom (TLS) (sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

Sümptomite hulka võivad kuuluda

- palavik
- külmavärinad
- oksendamine
- segasus
- hingeldus
- krampid
- ebaregulaarne südame löögisagedus
- tume või hägune uriin
- ebaharilik väsimus
- lihase- või liigesevalu.

Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos (HLH) (aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- seisund, mille korral immuunsüsteem toodab liiga palju muidu normaalseid nakkuse vastu võitlevaid rakke, mida nimetatakse histiotsüütideks ja lümfotsüütideks

Sümptomite hulka võivad kuuluda

- palavik
- nahalööve
- lümfisõlmede suurenemine
- hingamisprobleemid
- kergesti tekkivad verevalumid

Muud kõrvaltoimed

Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest või kui need süvenevad:

Tepkinly kasutamisel ainsa ravimina DLBCL-i ja FL-iga patsientidel:

Väga sage: võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st

- viirusinfektsioon
- kopsupõletik (kopsunakkus)
- ülemiste hingamisteede infektsioonid (hingamisteede nakkused)
- vähenenud näljatunne
- valu luudes, liigestes, kõõlustes ja lihastes
- valu kõhupiirkonnas
- peavalu
- iiveldus
- kõhulahtisus
- lööve
- väsimus
- süstekoha reaktsioonid
- palavik
- tursed.

Leitud vereanalüüsides

- nakkustega võitlevate vere teatud valgeliblede vähesus (neutropeenias)
- vere punaliblede vähesus, mis võib põhjustada väsimust, naha kahvatust ja hingeldust (aneemia)
- vereliistakute vähesus, mis võib põhjustada verevalumite või verejooksude teket (trombotsütopeenias)
- vere teatud valgeliblede, mida nimetatakse lümfotsüütideks, arvu vähenemine, mis võib vähendada teie keha vastupanuvõimet infektsioonidele (lümfopeenia)
- immunoglobuliinide väike sisaldus, mis võib soodustada infektsioonide teket.

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st

- nakkusest tingitud palavik, mis tekib vere valgeliblede vähesuse korral (febrilne neutropeenias)
- valulikud ja tursunud lümfisõlmed, valu rinnus, kõha või hingamisraskused, valu kasvaja asukohas (kasvaja ajutine ägenemine)
- seeninfektsioonid (põhjustatud patogeenist, mis kuulub seente hulka)
- nahainfektsioonid
- keha eluohtlik reaktsioon infektsioonile (sepsis)
- kasvajarakkude kiire lagunemine, mis põhjustab keemilisi muutusi veres ja kahjustab kehaorganeid, sh neerud, süda ja maks (tuumori lüüsi sündroom)
- ebaregulaarne südame löögisagedus
- liigne vedelik kopsude ümber, mis võib põhjustada hingamisraskust (pleuraefusioon)
- oksendamine

- sügelus (kihelus).

Leitud vereanalüüsides

- vere väike fosfaatide-, kaaliumi-, magneesiumi- või naatriumisisaldus
- vere kreatiniinisalduse suurenemine (lihaskoe laguprodukt)
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres, mis võib näidata maksaprobleeme.

Tepkinly kasutamisel koos lenalidomiidi ja rituksimabiga FL-iga patsientidel:

Väga sage: võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st

- ülemiste hingamisteede infektsioonid (hingamisteede nakkused)
- COVID-19
- kopsupõletik
- unehäired
- närvisüsteemi toimimise häired (neuroloogilised muutused)
- peavalu
- kõhulahtisus
- kõhukinnisus
- iiveldus
- lööve
- väsimus
- süstekoha reaktsioonid
- palavik

Leitud vereanalüüsides

- nakkustega võitlevate vere teatud valgeliblede vähesus (neutropeenias)
- vere punaliblede vähesus, mis võib põhjustada väsimust, naha kahvatust ja hingeldust (aneemia)
- vereliistakute vähesus, mis võib põhjustada verevalumite või veritsuse teket (trombotsütopeenias)
- vere teatud valgeliblede, mida nimetatakse lümfotsüütideks, arvu vähenemine, mis võib vähendada organismi vastupanuvõimet infektsioonidele (lümfopenias)
- vere madal kaaliumisisaldus
- maksaensüümide aktiivsuse tõus veres, mis võib viidata maksaprobleemidele
- immunoglobuliinide väike sisaldus, mis võib soodustada infektsioonide teket

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st

- viirusinfektsioon, mis võib põhjustada sümptomeid nt palavik, valu, punetus ja/või hingamisraskused (tsütomegaloviirusinfektsioon)
- suu või suguelundite viirusinfektsioon (herpesviiruse infektsioon)
- nakkusest tingitud palavik vere valgeliblede vähesuse korral (febrilne neutropeenias)
- seeninfektsioonid (põhjustatud patogeenist, mis kuulub seente hulka)
- limaskestade põletik, mis on seedetrakti, hingamisteede ja kuseteede-suguelundkonna niiske sisepind

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tepkinlyt säilitada

Tepkinlyt säilitab arst, meditsiiniõde või apteeker haiglas või kliinikus. Tepkinly õigeks säilitamiseks:

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida ja transportida külmas (2 °C kuni 8 °C).
- Mitte lasta külmuda.
- Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.
- Tepkinly 4 mg/0,8 ml on lahus, mida võib enne kasutamist lahjendada.
 - **Lahjendada enne 0,16 mg ja 0,8 mg annuste subkutaanset manustamist.**
 - **3 mg annuse jaoks ei ole vaja lahjendada.**
- Kui ettevalmistatud lahust ei kasutata kohe, võib seda hoida kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C alates ettevalmistamise ajast.
- Nende 24 tunni jooksul võib ettevalmistatud lahust säilitada kuni 12 tundi toatemperatuuril (20 °C...25 °C) alates annuse ettevalmistamise algusest kuni manustamiseni.
- Enne kasutamist laske lahusel soojeneda toatemperatuurini.

Teie arst, meditsiiniõde või apteeker hävitab kõik kasutamata jäänud ravimid kohalike nõuete kohaselt. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tepkinly sisaldab

- Toimeaine on epkoritamab. Üks 0,8 ml viaal sisaldab 4 mg epkoritamabi kontsentratsiooniga 5 mg/ml.
- Teised abiained on naatriumatsetaattrihüdraat, äädikhape, sorbitool (E420), polüsorbaat 80, süstevesi (vt lõik 2 „Tepkinly sisaldab naatriumi“, „Tepkinly sisaldab sorbitooli“ ja „Tepkinly sisaldab polüsorbaati“).

Kuidas Tepkinly välja näeb ja pakendi sisu

Tepkinly on süstelahus. See on värvitu kuni kollakas lahus, mis tarnitakse klaasviaalis.

Igas karbis on 1 viaal.

Müügiloa hoidja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

Tootja

AbbVie S. r.l.
S.R. 148 Pontina, km 52 SNC
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
Itaalia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВИ ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Tēl: +357 22 34 74 40

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu/>.

Selle ravimi viimane heakskiidetud pakendi infoleht ja patsiendikaart on saadaval, kui skaneerite selles infolehes ja karbil oleva QR-koodi nutitelefonis/seadmega. Sama teave on saadaval ka järgmisel aadressil: www.tepkinly.eu

Lisada QR-kood

Kuulamiseks või juhul, kui soovite koopi selle ravimi infolehest <punktkirjas>, <suure fondiga> või <audiosalvestisena>, pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Enne epkoritamabi ettevalmistamist lugege kogu see jaotis hoolikalt läbi. **Mõningaid** epkoritamabi **annuseid** (algannus (0,16 mg) ja vaheannus (0,8 mg)) tuleb enne manustamist **lahjendada**. Järgida tuleb kõiki alltoodud juhiseid, sest väärade ettevalmistamise korral võidakse saada vale annus. Epkoritamabi võib lahjendada kahel eri viisil – kas viaali või süstla abil.

Epkoritamab valmistatakse ette ja manustatakse subkutaanse süstena. Iga epkoritamabi viaal on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Iga viaal on ületäidetud mahus, mis võimaldab viaalist võtta märgistuselt näidatud koguse.

Epkoritamabi peab lahjendama ja manustama tervishoiutöötaja, kasutades aseptilist tehnikat. Lahjendatud lahuse filtrimine ei ole vajalik.

Epkoritamabi tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida osakeste ja värvuse muutuste suhtes. Süstelahus peab olema värvitu kuni kollakas lahus. Lahust ei tohi kasutada, kui selle värvus on muutunud, see on hägune või sisaldab võõrosakesi.

Lahjendatud epkoritamabi ettevalmistamine tühja steriilse viaali abil

0,16 mg algannuse ettevalmistamise juhised – tuleb teha 2 lahjendust – tühja steriilse viaali abil

Kasutage iga ülekandesammu jaoks uut, sobiva suurusega süstalt, viaali ja nõela.

1) Valmistage Tepkinly viaal ette.

- a) Võtke külmkapist üks **helesinise** kattega 4 mg/0,8 ml Tepkinly viaal.
- b) Laske viaalil toatemperatuurini soojeneda (mitte kauem kui 1 tund).

c) Pöörake Tepkinly viaali õrnalt.
ÄRGE viaali keerutage ega tugevalt loksutage.

2) Tehke esimene lahjendus

- Märgistage sobiva suurusega tühi viaal kui „**lahjendus A**“.
- Lisage **0,8 ml Tepkinlyt** viaali „**lahjendus A**“.
- Lisage **4,2 ml steriilset 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi süstelahust** viaali „**lahjendus A**“. Esialgne lahjendatud lahus sisaldab epkoritamabi 0,8 mg/ml.
- Pöörake viaali „**lahjendus A**“ õrnalt 30...45 sekundit.

3) Tehke teine lahjendus

- Märgistage sobiva suurusega tühi viaal kui „**lahjendus B**“.
- Lisage **2,0 ml lahust** viaalist „**lahjendus A**“ viaali „**lahjendus B**“. Viaal „**lahjendus A**“ ei ole enam vajalik ja see tuleb ära visata.
- Lisage **8,0 ml steriilset 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi süstelahust** viaali „**lahjendus B**“, et saavutada lõplik kontsentratsioon 0,16 mg/ml.
- Pöörake viaali „**lahjendus B**“ õrnalt 30...45 sekundit.

4) Tõmmake annus süstlasse

Tõmmake viaalist „**lahjendus B**“ süstlasse **1,0 ml lahjendatud epkoritamabi lahust**. Viaal „**lahjendus B**“ ei ole enam vajalik ja see tuleb ära visata.

5) Sildistage süstal

Sildistage süstal, märkides sildile ravimi nime, annuse tugevuse (0,16 mg), kuupäeva ja kellaaja.

6) Visake viaal ja kasutamata jäänud Tepkinly ära kohalike nõuete kohaselt.

0,8 mg vaheannuse ettevalmistamise juhised – tuleb teha 1 lahjendus – tühja steriilse viaali abil

Kasutage iga ülekandesammu jaoks uut, sobiva suurusega süstalt, viaali ja nõela.

1) Valmistage Tepkinly viaal ette.

- Võtke külmkapist üks **helesinise** kattega 4 mg/0,8 ml Tepkinly viaal.
- Laske viaalil toatemperatuurini soojeneda (mitte kauem kui 1 tund).
- Pöörake Tepkinly viaali õrnalt.

ÄRGE viaali keerutage ega tugevalt loksutage.

2) Lahjendage

- Märgistage sobiva suurusega tühi viaal kui „**lahjendus A**“.
- Lisage **0,8 ml Tepkinlyt** viaali „**lahjendus A**“.
- Lisage **4,2 ml steriilset 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi süstelahust** viaali „**lahjendus A**“, et saavutada lõplik kontsentratsioon 0,8 mg/ml.
- Pöörake viaali „**lahjendus A**“ õrnalt 30...45 sekundit.

3) Tõmmake annus süstlasse

- Tõmmake viaalist „**lahjendus A**“ süstlasse **1,0 ml lahjendatud epkoritamabi lahust**. Viaal „**lahjendus A**“ ei ole enam vajalik ja see tuleb ära visata.

4) Sildistage süstal

Sildistage süstal, märkides sildile ravimi nime, annuse tugevuse (0,8 mg), kuupäeva ja kellaaja.

5) Visake viaal ja kasutamata jäänud Tepkinly ära kohalike nõuete kohaselt.

Lahjendatud epkoritamabi ettevalmistamine steriilse süstla abil

0,16 mg algannuse ettevalmistamise juhised - tuleb teha 2 lahjendust – steriilse süstla abil

Kasutage iga ülekandesammu jaoks sobiva suurusega süstalt ja nõela.

1) Valmistage Tepkinly viaal ette

- a) Võtke külmkapist üks **helesinise** kattega 4 mg/0,8 ml Tepkinly viaal.
- b) Laske viaalil toatemperatuurini soojeneda (mitte kauem kui 1 tund).
- c) Keerutage Tepkinly viaali õrnalt.

ÄRGE viaali tugevalt keerutage ega loksutage.

2) Tehke esimene lahjendus

- a) Märgistage sobiva suurusega süstal kui „**lahjendus A**“.
- b) Tõmmake **4,2 ml steriilset 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi lahust** süstlasse **lahjendus A**. Tõmmake süstlasse ligikaudu 0,2 ml õhku.
- c) Tõmmake uude süstlasse märgistusega „**süstal 1**“ 0,8 ml epkoritamabi.
- d) Ühendage kaks süstalt ja suruge 0,8 ml epkoritamabi süstlasse **lahjendus A**. Algselt lahjendatud lahus sisaldab epkoritamabi 0,8 mg/ml.
- e) Segage ettevaatlikult, pöörates ühendatud süstlaid 5 korda 180 kraadi.
- f) Lahutage süstlad ja visake **süstal 1** ära.

3) Tehke teine lahjendus

- a) Märgistage sobiva suurusega süstal kui „**lahjendus B**“.
- b) Tõmmake **8 ml steriilset 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi lahust** süstlasse „**lahjendus B**“. Tõmmake süstlasse ligikaudu 0,2 ml õhku.
- c) Märgistage teine sobiva suurusega süstal kui „**süstal 2**“.
- d) Ühendage **süstal 2** süstlaga **lahjendus A** ja kandke **2 ml lahust süstlasse 2**. Süstalt **lahjendus A** ei ole enam vaja ja see tuleb ära visata.
- e) Ühendage **süstal 2** süstlaga **lahjendus B** ja suruge **2 ml lahust süstlasse lahjendus B**, et saada lõplik kontsentratsioon 0,16 mg/ml.
- f) Segage ettevaatlikult, pöörates ühendatud süstlaid 5 korda 180 kraadi.
- g) Lahutage süstlad ja visake **süstal 2** ära.

4) Tõmmake annus süstlasse

Ühendage uus süstal ja tõmmake **1 ml lahjendatud epkoritamabi** süstlast **lahjendus B** uude süstlasse. Süstalt **lahjendus B** ei ole enam vaja ja see tuleb ära visata.

5) Sildistage süstal

Sildistage süstal, märkides sildile ravimi nime, annuse tugevuse (0,16 mg), kuupäeva ja kellaaja.

6) Visake viaal ja kasutamata jäänud Tepkinly ära kohalike nõuete kohaselt.

0,8 mg annuse ettevalmistamise juhised - tuleb teha 1 lahjendus – steriilse süstla abil

Kasutage iga ülekandesammu jaoks sobiva suurusega süstalt ja nõela.

1) Valmistage Tepkinly viaal ette

- a) Võtke külmkapist üks **helesinise** kattega 4 mg/0,8 ml Tepkinly viaal.
- b) Laske viaalil toatemperatuurini soojeneda (mitte kauem kui 1 tund).
- c) Keerutage Tepkinly viaali õrnalt.

ÄRGE viaali tugevalt keerutage ega loksutage.

2) Tehke lahjendus

- a) Märgistage sobiva suurusega süstal kui „**lahjendus A**“.
- b) Tõmmake **4,2 ml steriilset 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi lahust** süstlasse „**lahjendus A**“. Tõmmake süstlasse ligikaudu 0,2 ml õhku.
- c) Tõmmake uude süstlasse märgistusega „**süstal 1**“ **0,8 ml epkoritamabi**.

- d) Ühendage kaks süstalt ja suruge **0,8 ml epkoritamabi** süstlasse **lahjendus A**, et saada lõplik kontsentratsioon 0,8 mg/ml.
 - e) Segage ettevaatlikult, pöörates ühendatud süslaid 5 korda 180 kraadi.
 - f) Lahutage süslad ja visake **süstal 1** ära.
- 3) Tõmmake annus süstlasse
Ühendage uus süstal ja tõmmake **1 ml lahjendatud epkoritamabi** süstlast **lahjendus A** uude süstlasse. Süstalt **lahjendus A** ei ole enam vaja ja see tuleb ära visata.
- 4) Sildistage süstal
Sildistage süstal, märkides sildile ravimi nime, annuse tugevuse (0,8 mg), kuupäeva ja kellaaja.
- 5) Visake viaal ja kasutamata jäänud Tepkinly ära kohalike nõuete kohaselt.

Epkoritamabi 3 mg annuse ettevalmistamine

3 mg teise vaheannuse ettevalmistamise juhised (lahjendamine ei ole vajalik)

Epkoritamabi 3 mg annus on vajalik ainult follikulaarse lümfoomiga patsientidele.

- 1) Valmistage Tepkinly viaal ette
- a) Võtke külmkapist üks **helesinise** kattega 4 mg/0,8 ml Tepkinly viaal.
 - b) Laske viaalil toatemperatuurini soojeneda (mitte kauem kui 1 tund).
 - c) Pöörake Tepkinly viaali õrnalt.

ÄRGE viaali keerutage ega tugevalt loksutage.

- 2) Tõmmake annus süstlasse
Tõmmake süstlasse **0,6 ml** epkoritamabi.
- 3) Sildistage süstal
Sildistage süstal, märkides sildile annuse tugevuse (3 mg), kuupäeva ja kellaaja.
- 4) Visake viaal ja kasutamata jäänud Tepkinly ära kohalike nõuete kohaselt.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Tepkinly 48 mg süstelahus epkoritamab (*epcoritamabum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
 - Arst annab teile patsiendikaardi. Lugege seda tähelepanelikult ja järgige selles antud juhiseid. Kandke patsiendikaarti alati endaga kaasas.
 - Näidake patsiendikaarti alati igale arstile või meditsiiniõele, kellega te kohtute, või kui lähete haiglasse.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tepkinly ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tepkinly kasutamist
3. Kuidas Tepkinlyt manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tepkinlyt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tepkinly ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Tepkinly

Tepkinly on vähiravim, mis sisaldab toimeainet epcoritamabi. Tepkinlyt kasutatakse ainsa ravimina (monoteraapia) täiskasvanud patsientide raviks, kellel on verevähk, mida nimetatakse difuusseks B-suurrakklümfoomiks või follikulaarseks lümfoomiks, kui haigus on tagasi tulnud või ei allunud varasemale ravile pärast vähemalt kahte eelnevat ravikuuri.

Tepkinlyt kasutatakse koos (kombinatsioonis) lenalidomiidi ja rituksimabiga täiskasvanud patsientide raviks, kellel on follikulaarne lümfoom (FL), mis on taastekkinud või ei ole varasemale ravile allunud.

Kuidas Tepkinly toimib

Epcoritamab on spetsiaalselt loodud selleks, et aidata immuunsüsteemil endal vähi (lümfoomi) rakke rünnata. Epcoritamab toimib, kinnitudes teie immuunrakkude ja vähirakkude külge ja viies need omavahel kokku, et teie immuunsüsteem saaks hävitada vähirakud.

2. Mida on vaja teada enne Tepkinly kasutamist

Tepkinlyt ei tohi kasutada,

- kui olete epcoritamabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Tepkinly manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tepkinly kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on praegu või on varem olnud probleeme närvisüsteemiga – näiteks krampihoogusid;
- kui teil on infektsioon;
- kui te plaanite vaktsineerimist või teate, et teil võib olla vaja lähitulevikus ennast vaktsineerida lasta.

Kui midagi ülaltoodust kehtib teie kohta (või te ei ole selles kindel), pidage enne Tepkinly kasutamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Arst või meditsiiniõde teeb teile enne epkoritamabiga ravi alustamist ja ravi ajal vereanalüüse, et kontrollida teie antikehade sisaldust, mis võib viidata infektsiooni riskile ning eriravi vajadusele.

Teatage kohe oma arstile, kui teil tekivad ükskõik millise allpool loetletud kõrvaltoime sümptomid Tepkinlyga ravimise ajal või pärast ravi. Te võite vajada täiendavaid ravimeid.

- **Tsütokiinide vabanemise sündroom** – eluohtlik seisund, mis põhjustab palavikku, oksendamist, hingamisraskust/hingeldust, külmavärinaid, kiiret südame löögisagedust, peavalu ja pearinglust või joobnud tunnet ning on seotud T-rakke stimuleerivate ravimitega.
 - Enne iga nahaalust süstet võidakse teile manustada ravimeid, mis aitavad vähendada tsütokiinide vabanemise sündroomi võimalikke toimeid.
- **Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos (HLH)** – harvaesinev seisund, mille korral immuunsüsteem toodab liiga palju muidu normaalseid nakkuse vastu võitlevaid rakke, mida nimetatakse histiotsüütideks ja lümfotsüütideks. See võib põhjustada maksa ja/või põrna suurenemist, südameprobleeme ja neerutalitluse häireid. Sümptomiteks võivad olla palavik, nahalööve, lümfisõlmede suurenemine, hingamisprobleemid ja kergesti tekkivad verevalumid. Teatage kohe oma arstile, kui teil tekivad üheaegselt need sümptomid.
- **Immuunefektorrakudega seotud neurotoksilisuse sündroom**
 - sümptomite hulka võivad kuuluda keelelised raskused (sh kõnes, mõistmisel, kirjutamisel ja lugemisel), uimasus, segasus/desorientatsioon, lihaskrambid, krampihood, ajuturse ja mälukaotus.
- **Infektsioonid** – teil võivad tekkida infektsiooninähtud (nagu 38 °C või kõrgem palavik, külmavärinad, köha või valulik urineerimine), mis võivad erineda olenevalt sellest, millises kehapiirkonnas infektsioon tekib.
- **Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)** - selle tõsise ja potentsiaalselt surmaga lõppeva aju seisundi sümptomiteks võivad olla ähmane nägemine, nägemise kaotus või kahekordne nägemine, rääkimisraskused, käe või jala nõrkus või kohmakus, kõndimisviisi muutus või tasakaalu probleemid, isiksuse muutused, mõtlemise ja mälu muutused ja orienteerumiskõhned, mis põhjustavad segasust. Need sümptomid võivad alata mitu kuud pärast ravi lõppu ning need arenevad tavaliselt aeglaselt ja järk-järgult nädalate või kuude jooksul. On oluline, et ka teie lähedased või hooldajad oleksid nendest sümptomitest teadlikud, kuna nad võivad märgata sümptomeid, millest te pole teadlikud.
- **Tuumori lüüsi sündroom** – mõnedel inimestel võivad tekkida veres muutused teatud soolade sisalduses, mis on tingitud raviaegsest kiirest vähirakkude lagunemisest. Seda nimetatakse tuumori lüüsi sündroomiks (TLS).
 - Selle seisundi suhtes kontrollimiseks teeb arst või meditsiiniõde teile vereanalüüse. Enne iga nahaalust süstet peate olema saanud piisavalt palju vedelikku ning teile võidakse anda teisi ravimeid, mis aitavad vähendada kusihappe sisaldust ja võimalikke tuumori lüüsi sündroomi mõjusid.
- **Kasvaja ajutine ägenemine** – kui teie vähk hakkab hävima, võib see reageerida ja näiliselt halveneda – seda nimetatakse kasvaja ajutiseks ägenemiseks.

Lapsed ja noorukid

Tepkinlyt ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel, sest puudub teave Tepkinly kasutamise kohta selles vanuserühmas.

Muud ravimid ja Tepkinly

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või kasutate, olete hiljuti võtnud või kasutanud või kavatsete võtta või kasutada mis tahes muid ravimeid. See hõlmab ka retseptita ostetud ravimeid ja taimseid ravimeid.

Rasedus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Ärge kasutage Tepkinlyt raseduse ajal, sest see võib mõjutada teie sündimata last. Enne ravi alustamist võib arst paluda teil teha rasedustesti.

Rasestumisvastased vahendid

Kui olete rasestumisvõimeline naine, peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, et vältida rasestumist Tepkinly manustamise ajal ja vähemalt 4 kuud pärast viimast Tepkinly annust. Kui rasestute selle aja jooksul, peate kohe rääkima oma arstiga.

Pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega sobivate rasestumisvastaste vahendite teemal.

Imetamine

Te ei tohi imetada Tepkinly kasutamise ajal ja vähemalt 4 kuud pärast viimast annust. Ei ole teada, kas Tepkinly imendub rinnapiima ja kas see võib mõjutada teie last.

Viljakus

Tepkinly toime meeste ja naiste viljakusele ei ole teada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Võimalike ICANS-i sümptomite tõttu tuleb olla ettevaatlik autojuhtimise, jalgrattasõidu, rasketehnika või potentsiaalselt ohtlike masinate kasutamise ajal. Kui teil on praegu sellised sümptomid, vältige neid tegevusi ja pöörduge oma arsti, meditsiiniõe või apteekri poole. Lisateavet kõrvaltoimete kohta vt lõik 4.

Tepkinly sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Tepkinly sisaldab sorbitooli

Ravim sisaldab 28,8 mg sorbitooli ühes viaalis, mis vastab 27,33 mg/ml.

Tepkinly sisaldab polüsorbaati

Ravim sisaldab 0,42 mg polüsorbaati 80 ühes viaalis, mis vastab 0,4 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Öelge oma arstile, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Tepkinlyt manustatakse

Teie ravi eest hoolitseb vähiravis kogenud arst. Järgige raviplaani, mida arst on teile selgitanud.

Tepkinlyt manustab teile arst või meditsiiniõde nahaaluse süstena.

Tepkinlyt manustatakse teile 28-päevaste tsüklitena teile määratud annustamisskeemi kohaselt, mille on koostanud teie arst.

Tepkinlyt manustatakse teile ainsa ravimina järgmise skeemi järgi

Tsükkel	Tepkinly annustamisskeem
1. kuni 3. tsükkel	Iga nädal
4. kuni 9. tsükkel	Iga kahe nädala järel
10. ja järgmised tsüklid	Iga nelja nädala järel

Tepkinlyt koos lenalidomiidi ja rituksimabiga manustatakse teile järgmise skeemi järgi

Tsükkel	Tepkinly annustamisskeem
1. kuni 3. tsükkel	Iga nädal
4. kuni 12. tsükkel	Iga nelja nädala järel

Lenalidomiidi manustatakse teile iga päev (1. kuni 21. päeval) ravi ajal (1. kuni 12. tsükkel).

Ritüksimabi manustatakse teile 1. tsükli jooksul iga nädal ja 2. kuni 5. tsükli jooksul iga nelja nädala järel.

Enne Tepkinly manustamist võidakse teile anda teisi ravimeid. See aitab ära hoida 1. tsükli (ja potentsiaalselt tulevaste tsüklite) reaktsioone, nagu tsütokiinide vabanemise sündroom ja palavik. Nende ravimite hulka võivad kuuluda

- kortikosteroidid – näiteks deksametasoon, prednisoloon või samaväärne;
- antihistamiin – näiteks difenhüdramiin;
- paratsetamool

Tepkinly saamise esimesel kuul (1. tsükli):

- on teil tähtis olla hästi hüdreeritud. Arst võib anda teile seepärast juhise juua päeval enne Tepkinly saamist ja päeval pärast selle saamist rohkelt vett. Tepkinly saamise päeval võib arst manustada teile vedelikke veeni sisestatud nõela kaudu (intravenoosselt);
- kui võtate kõrge vererõhu ravimeid, võib arst anda teile juhise katkestada ravi ajaks Tepkinlyga lühikeseks ajaks nende võtmise.

Kui teil on difuusne B-suurrakklümfoom (*diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL*)

Esimene Tepkinly täisannus (48 mg) manustatakse teile 1. tsükli 15. päeval.

Kui teil on follikulaarne lümfoom (FL)

Esimene Tepkinly täisannus (48 mg) manustatakse teile 1. tsükli 22. päeval.

Teie arst jälgib, kuidas teie ravi toimib. Teile manustatakse Tepkinlyt ainsa ravimina seni, kuni arst arvab, et te saate ravist kasu.

Teile manustatakse Tepkinlyt koos lenalidomiidi ja rituksimabiga; Tepkinlyt manustatakse kokku 12 tsükli.

Teatud kõrvaltoimete ilmnemisel võib arst ravi Tepkinlyga edasi lükata või täielikult lõpetada.

Kui te unustate Tepkinlyt kasutada

Kui te unustate arsti vastuvõtu või jätate sinna minemata, leppige kohe kokku uus vastuvõtuaeg. Et ravitoime oleks täielik, on väga oluline, et te ei jätaks vahele mitte ühtegi annust.

Kui te lõpetate Tepkinly kasutamise

Ärge lõpetage ravi Tepkinlyga enne, kui olete seda oma arstiga arutanud, sest ravi lõpetamine võib teie seisundit halvendada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Teatage kohe oma arstile, kui märkate mõnda alljärgnevatest tõsiste kõrvaltoimete sümptomitest. Teil võib tekkida ainult üks või mõni neist sümptomitest.

Tsütokiinide vabanemise sündroom (*cytokine release syndrome, CRS*) (väga sage: võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

Sümptomite hulka võivad kuuluda

- palavik
- oksendamine
- pearinglus või joobnud tunne
- külmavärinad
- kiire südame löögisagedus
- hingamisraskus/hingeldus
- peavalu.

Immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS*) (sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- toime teie närvisüsteemile, mille sümptomid võivad ilmneda mõni päev või nädal pärast süstimist, võib esialgu olla väheene. Mõned neist sümptomitest võivad olla tõsise immuunreaktsiooni nähud, mida nimetatakse „immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomiks“ (ICANS). Sümptomite hulka võivad kuuluda
 - kõne- või kirjutamisprobleemid
 - uimasus
 - segasus/desorientatsioon
 - lihasehõõr
 - krampid
 - mäluhäired.

Tuumori lüüsi sündroom (TLS) (sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

Sümptomite hulka võivad kuuluda

- palavik
- külmavärinad
- oksendamine
- segasus
- hingeldus
- krampid
- ebaregulaarne südame löögisagedus
- tume või hägune uriin
- ebaharilik väsimus
- lihase- või liigesevalu.

Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos (HLH) (aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- seisund, mille korral immuunsüsteem toodab liiga palju muidu normaalseid nakkuse vastu võitlevaid rakke, mida nimetatakse histiotsüütideks ja lümfotsüütideks
Sümptomite hulka võivad kuuluda
 - palavik
 - nahalööve
 - lümfisõlmede suurenemine
 - hingamisprobleemid
 - kergesti tekkivad verevalumid

Muud kõrvaltoimed

Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest või kui need süvenevad:

Tepkinly kasutamisel ainsa ravimina DLBCL-i ja FL-iga patsientidel:

Väga sage: võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st

- viirusinfektsioon
- kopsupõletik (kopsunakkus)
- ülemiste hingamisteede infektsioonid (hingamisteede nakkused)
- vähenenud näljatunne
- valu luudes, liigestes, kõõlustes ja lihastes
- valu kõhupiirkonnas
- peavalu
- iiveldus
- kõhulahtisus
- lööve
- väsimus
- süstekoha reaktsioonid
- palavik
- tursed.

Leitud vereanalüüsides

- nakkustega võitlevate vere teatud valgeliblede vähesus (neutropeenias)
- vere punaliblede vähesus, mis võib põhjustada väsimust, naha kahvatust ja hingeldust (aneemia)
- vereliistakute vähesus, mis võib põhjustada verevalumite või verejooksude teket (trombotsütopeenias)
- vere teatud valgeliblede, mida nimetatakse lümfotsüütideks, arvu vähenemine, mis võib vähendada teie keha vastupanuvõimet infektsioonidele (lümfopeenia)
- immunoglobuliinide väike sisaldus, mis võib soodustada infektsioonide teket.

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st

- nakkusest tingitud palavik, mis tekib vere valgeliblede vähesuse korral (febriilne neutropeenias)
- valulikud ja tursunud lümfisõlmed, valu rinnus, kõha või hingamisraskused, valu kasvaja asukohas (kasvaja ajutine ägenemine)
- seeninfektsioonid (põhjustatud patogeenist, mis kuulub seente hulka)
- nahainfektsioonid
- keha eluohtlik reaktsioon infektsioonile (sepsis)
- kasvajarakkude kiire lagunemine, mis põhjustab keemilisi muutusi veres ja kahjustab kehaorganeid, sh neerud, süda ja maks (tuumori lüüsi sündroom)
- ebaregulaarne südame löögisagedus
- liigne vedelik kopsude ümber, mis võib põhjustada hingamisraskust (pleuraefusioon)
- oksendamine

- sügelus (kihelus).

Leitud vereanalüüsides

- vere väike fosfaatide-, kaaliumi-, magneesiumi- või naatriumisisaldus
- vere kreatiniinisalduse suurenemine (lihaskoe laguprodukt)
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres, mis võib näidata maksaprobleeme.

Tepkinly kasutamisel koos lenalidomiidi ja rituksimabiga FL-iga patsientidel:

Väga sage: võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st

- ülemiste hingamisteede infektsioonid (hingamisteede nakkused)
- COVID-19
- kopsupõletik
- unehäired
- närvisüsteemi toimimise häired (neuroloogilised muutused)
- peavalu
- kõhulahtisus
- kõhukinnisus
- iiveldus
- lööve
- väsimus
- süstekoha reaktsioonid
- palavik

Leitud vereanalüüsides

- nakkustega võitlevate vere teatud valgeliblede vähesus (neutropeenias)
- vere punaliblede vähesus, mis võib põhjustada väsimust, naha kahvatust ja hingeldust (aneemia)
- vereliistakute vähesus, mis võib põhjustada verevalumite või veritsuse teket (trombotsütopeenias)
- vere teatud valgeliblede, mida nimetatakse lümfotsüütideks, arvu vähenemine, mis võib vähendada organismi vastupanuvõimet infektsioonidele (lümfopenias)
- vere madal kaaliumisisaldus
- maksaensüümide aktiivsuse tõus veres, mis võib viidata maksaprobleemidele
- immunoglobuliinide väike sisaldus, mis võib soodustada infektsioonide teket

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st

- viirusinfektsioon, mis võib põhjustada sümptomeid nt palavik, valu, punetus ja/või hingamisraskused (tsütomegaloviirusinfektsioon)
- suu või suguelundite viirusinfektsioon (herpesviiruse infektsioon)
- nakkusest tingitud palavik vere valgeliblede vähesuse korral (febrilne neutropeenias)
- seeninfektsioonid (põhjustatud patogeenist, mis kuulub seente hulka)
- limaskestade põletik, mis on seedetrakti, hingamisteede ja kuseteede-suguelundkonna niiske sisepind

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tepkinlyt säilitada

Tepkinlyt säilitab arst, meditsiiniõde või apteeker haiglas või kliinikus. Tepkinly õigeks säilitamiseks:

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida ja transportida külmas (2 °C kuni 8 °C).
- Mitte lasta külmuda.
- Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.
- Kui ettevalmistatud lahust ei kasutata kohe, võib seda hoida kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C alates ettevalmistamise ajast.
- Nende 24 tunni jooksul võib ettevalmistatud lahust säilitada kuni 12 tundi toatemperatuuril (20 °C...25 °C) alates annuse ettevalmistamise algusest kuni manustamiseni.
- Enne kasutamist laske lahusel soojeneda toatemperatuurini.

Teie arst, meditsiiniõde või apteeker hävitab kõik kasutamata jäänud ravimid kohalike nõuete kohaselt. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tepkinly sisaldab

- Toimeaine on epkoritamab. Üks 0,8 ml viaal sisaldab 48 mg epkoritamabi kontsentratsiooniga 60 mg/ml.
- Teised abiained on naatriumatsetaatrihüdraat, äädikhape, sorbitool (E420), polüsorbaat 80, süstevesi (vt lõik 2 „Tepkinly sisaldab naatriumi“, „Tepkinly sisaldab sorbitooli“ ja „Tepkinly sisaldab polüsorbaati“).

Kuidas Tepkinly välja näeb ja pakendi sisu

Tepkinly on süstelahus. See on värvitu kuni kollakas lahus, mis tarnitakse klaasviaalis.

Igas karbis on 1 viaal.

Müügiloa hoidja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

Tootja

AbbVie S. r.l.
S.R. 148 Pontina, km 52 SNC
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
Itaalia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВИ ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu/>.

Selle ravimi viimane heakskiidetud pakendi infoleht ja patsiendikaart on saadaval, kui skaneerite selles infolehes ja karbil oleva QR-koodi nutitelefoni/seadmega. Sama teave on saadaval ka järgmisel aadressil: www.tepkinly.eu

Lisada QR-kood

Kuulamiseks või juhul, kui soovite koopi selle ravimi infolehest <punktkirjas>, <suure fondiga> või <audiosalvestisena>, pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Epkoritamab valmistatakse ette ja manustatakse subkutaanse süstena.
Iga epkoritamabi viaal on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Iga viaal on ületäidetud mahus, mis võimaldab viaalist võtta märgistusel näidatud koguse.

Epkoritamabi peab ette valmistama ja manustama tervishoiutöötaja, kasutades aseptilist tehnikat – **lahjendamine ei ole vajalik.**

Tepkinly 48 mg viaalis on kasutusvalmis lahus, mida ei ole vaja enne manustamist lahjendada.
Lahuse filtrimine ei ole vajalik.

Epkoritamabi tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida osakeste ja värvuse muutuste suhtes. Süstelahus peab olema värvitu kuni kollakas lahus. Lahust ei tohi kasutada, kui selle värvus on muutunud, see on hägune või sisaldab võõrosakesi.

1) Valmistage Tepkinly viaal ette - Võtke külmkapist üks oranži kattega 48 mg epkoritamabi viaal. - Laske viaalil toatemperatuurini soojeneda (mitte kauem kui 1 tund). - Pöörake Tepkinly viaali õrnalt. ÄRGE viaali keerutage ega tugevalt loksutage.
2) Tõmmake annus süstlasse Tõmmake süstlasse 0,8 ml Tepkinlyt.
3) Sildistage süstal Sildistage süstal, märkides sildile ravimi nime, annuse tugevuse (48 mg), kuupäeva ja kellaaja.
4) Visake viaal ja kasutamata jäänud Tepkinly ära kohalike nõuete kohaselt.

Ettevalmistatud Tepkinly säilitamine

- Kasutage kohe või hoidke Tepkinly lahust külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C valguse eest kaitstult kuni 24 tundi alates ettevalmistamisest.

- Nende 24 tunni jooksul võib Tepkinly lahust säilitada kuni 12 tundi toatemperatuuril alates annuse ettevalmistamise algusest kuni manustamiseni.
- Minimeerige kokkupuudet päevavalgusega.
- Enne manustamist laske Tepkinly lahusel toatemperatuurini soojeneda.
- Kasutamata Tepkinly lahus tuleb pärast lubatud säilitusaegaära visata.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

IV LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED ÜHE AASTA PIKKUSE MÜÜGIKAITSE TAOTLUSE KOHTA

Euroopa Ravimiameti järeldused:

- **Ühe aasta pikkune müügikaitse**

Inimravimite komitee vaatas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 14 lõike 11 sätteid arvesse võttes läbi müügiloa hoidja esitatud andmed ning leiab, et uus näidustus lisab olulist kliinilist kasulikkust võrreldes olemasoleva raviga, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.